Ueberreicht vom Verfasser

Separatabdruck aus Nr. 45 u. 46 der Wr. klin. Wochenschrift

Ueber die

Erreger der Krebsgeschwülste der Menschen und Säugetiere

Von Dr. L. Feinberg

(Mit 6 Abbildungen)

Vortrag, gehalten in der „Gesellschaft für innere Medizin" zu Wien am 22. Oktober 1903



Wien, 1903

Druck von Kratz, Helf & Co., Wien, VII., Neustiftgasse 74

Separatabdruck aus Nr. 45 u. 46 der Wr. klin. Wochenschrift

Ueber die

Erreger der Krebsgeschwülste der Menschen und Säugetiere

Von Dr. L. Feinberg

(Mit 6 Abbildungen)

Vortrag, gehalten in der „Gesellschaft für innere Medizin“ zu Wien am 22. Oktober 1903



Wien, 1903

Druck von Kratz, Helf & Co., Wien, VII., Neustiftgasse 74.

Separatabdruck aus der Wiener klinischen Wochenschrift, 1903, Nr. 45, 46.
Verlag von **Wilhelm Braumüller**, Wien, VIII/1, Wickenburggasse 13.

Ueber die Erreger der Krebsgeschwülste der Menschen und Säugetiere.*)

Von Dr. **Ludwig Feinberg** (Berlin).

I.

Wenn ich heute in dieser Gesellschaft Mitteilungen machen kann, die, wie ich zu hoffen berechtigt bin, sichere und weitere Anhaltspunkte für die Frage der Histologie und Aetiologie der bösartigen Geschwülste geben dürften, so muß ich zum Verständnis der ganzen Frage etwas weiter zurückgreifen und Ihre Aufmerksamkeit zunächst für Arbeiten in Anspruch nehmen, die Jahre zurückliegen, und die erst nach langjähriger ununterbrochener Mühe zu den jetzigen Resultaten geführt haben.

Wenn ich nun bei der Rekapitulation meiner früheren Studien und Veröffentlichungen ein Gebiet hier in etwas eingehenderer Weise berühren muß, das eigentlich ein mehr fachwissenschaftliches, zoologisches Interesse beansprucht, so liegt dies daran, daß dasselbe den Grundpfeiler für alle Betrachtungen, Beobachtungen und Forschungen des Gewebes und der Ursache der Krebsgeschwülste bildet. Indem ich mich zunächst auf dieses Gebiet begebe, will ich mich bemühen, nur das, was für uns von Interesse ist, in möglichst kurzer und übersichtlicher Form hier vorzutragen.

Von der Herstellung meiner ersten noch unfertigen Präparate, die von Herrn Prof. v. Leyden in der Gesellschaft der Charité-Aerzte zu Berlin im November 1900 während meiner Abwesenheit von Berlin demonstriert worden sind, bis zu der kürzlich erfolgten Veröffentlichung meiner größeren Abhandlung („Ueber das Gewebe und die Ursache der Krebsgeschwülste unter Berücksichtigung des Baues der einzelligen tierischen Organismen")[1] ist in allen meinen Präparaten und Publikationen zugrunde liegenden

*) Vortrag, gehalten in der „Gesellschaft für innere Medizin" zu Wien am 22. Oktober 1903.

[1]) Berlin 1903, August Hirschwald.

Arbeiten ein Grundgedanke vorherrschend gewesen, auf dem ich meine Forschungen aufgebaut und dann die ersten fruchtbringenden Resultate gewonnen habe.

Wenn heute jemand vor Sie hintritt und Ihnen Bazillen demonstrieren will, so ist doch die erste Bedingung für diese Demonstration, daß das Objekt, welches als Bazillus vorgestellt wird, auch die Form und den Bau eines Bazillus hat. Wenn ferner jemand in die Oeffentlichkeit tritt, um gefundene Kokken zu zeigen, so besteht doch seine erste Aufgabe darin, zu beweisen, daß diese Kokken deswegen als zugehörig zu dieser Unterklasse der Bakterien zu betrachten sind, weil sie die Form und den Bau von Kokken haben. Ja, selbst die Form und der Bau ihrer Lagerung und Anordnung weist ihnen noch eine bestimmte Zugehörigkeit in ihrem eigenen Reiche an (ob Streptokokken, Diplokokken etc.).

Wenn ich daher in meiner ersten Veröffentlichung (Deutsche medizinische Wochenschrift, 1902, Nr. 11) „Ueber das Gewebe und die Ursache der Krebsgeschwülste“ mit der Behauptung auftrat, ich hätte innerhalb des Gewebes der Geschwülste einzellige tierische Organismen gefunden, so mußte der Beweis für diese Behauptung darin liegen, daß diejenige Zelle, die ich als tierischen Organismus hinstellte, auch ihrer Form und ihrem Bau nach ein einzelliger tierischer Organismus war. Es knüpft sich hieran sofort die Frage: gibt es ein Diagnosticum für ein Protozoon, ist es möglich irgend ein Protozoon nur infolge seines Baues und seiner Form als solches hinzustellen? Diese Frage erscheint deswegen so schwierig, weil wir wissen, daß ein Protozoon in seiner äußeren Form in gleicher Weise eine Zelle darstellt, wie jede Zelle des menschlichen und tierischen Körpers. Denn während die Bakterien von vornherein sich bekannterweise in ihrer äußeren Form derartig von allen Gewebszellen unterscheiden, daß ein mikroskopischer Irrtum wohl nur zu den größten Seltenheiten gehört, liegt die Verwechslung zwischen Zellen des tierischen und menschlichen Körpers einerseits und einzelligen, selbständigen tierischen Organismen andererseits viel eher im Bereich der Möglichkeit. Hinzu kommt, daß wir noch eine andere Zellenform selbständiger Natur kennen, die Hefezelle, welche auch mit manchen Produkten von Zellregenerationen und Degenerationen gleichfalls eine äußerliche Aehnlichkeit hat. Und so findet man denn hierin die Erklärung dafür, daß, ganz abgesehen von denjenigen Irrtümern, in welche eine Anzahl von Autoren durch zufällige Befunde von Bakterien in zerfallenen Geschwülsten, die sie als Erreger der letzteren erklärten, geraten sind, ein außer-

gewöhnliches Konglomerat von Publikationen über die Ursache der bösartigen Geschwülste entstanden ist, in denen alle möglichen Protozoen, Hefezellen u. a. als Ursache für die bösartigen Geschwülste hingestellt werden. Ja, ich glaube, es gibt auf allen Gebieten der medizinischen Wissenschaften keine Literatur, die ein solches Chaos und einen solchen Wirrwarr hervorgerufen hat wie die Literatur über die Ursache der bösartigen Geschwülste. Denn es existiert — ich möchte dies ausdrücklich hervorheben — nicht eine einzige Veröffentlichung trotz dieser so umfangreichen Literatur über das Gewebe und über die Ursache der bösartigen Geschwülste, nicht ein einziger Vortrag, nicht eine einzige Arbeit, in der wirklich eine Beweiskraft für die darin enthaltenen Behauptungen gebracht worden ist oder welche zu irgend einer Klärung in dieser ganzen Frage beigetragen hat.

Was nun die Beantwortung der Frage betrifft, ob einerseits einzellige selbständige Organismen, andererseits die Zellen des tierischen und menschlichen Gewebes in ihrem Bau und ihrer Form zu differenzieren sind, so war es meine erste Aufgabe, den Bau der Protozoen möglichst eingehend zu studieren. Die Ergebnisse dieser Studien, die ich bereits in meiner Abhandlung ausführlich veröffentlicht habe, möchte ich Ihnen jetzt hier kurz vortragen:

Als Protozoen sehen wir bekanntlich diejenigen tierischen Organismen an, die stets nur als einzelne Zellen vorkommen. Ein Protozoon bleibt stets als ein einzelliger Organismus bis an sein Lebensende bestehen. Im Gegensatz zu den Protozoen stehen alle anderen im Tierreich vorkommenden lebenden Organismen, denen wir ja den Namen Metazoen geben.

Auf dieser Tafel (Demonstration) ist zunächst die Einteilung der Hauptklassen der Protozoen enthalten:

I. Rhizopoden (Wurzelfüßler).
II. Mastigophoren (Flagellaten).
III. Sporozoen.
IV. Ciliaten.

Von diesen 4 Hauptklassen wollen wir zuvörderst von der letzten Klasse, den Ciliaten, ganz absehen, da die Ciliaten (und Suktorien) auf einer bedeutend höheren Entwicklungsstufe stehen, wie die anderen drei Klassen der Protozoen. So zeichnen sie sich durch verschiedene Organe (Organellen, Doflein) etc. erheblich von den übrigen Protozoen aus.

Die Rhizopoden oder Wurzelfüßler haben bekanntlich das Charakteristicum, daß sie vermittelst spitzer oder plumper Fortsätze, die sie beliebig ausstrecken und

wieder einziehen können, ihre Bewegungen ausführen, weshalb sie als Rhizopoden bezeichnet worden sind. Die Mastigophoren (Flagellaten) vereint alle das eine Moment, daß sie ihre Ortsveränderungen vermittelst einer, zweier oder mehrerer Geißeln (Flagella) ausführen.

Während daher diese beiden Gruppen infolge der Art ihrer Bewegungen zu je einer Klasse vereinigt worden sind, haben die Sporozoen, die dritte Klasse der Protozoen durch die Art und Weise ihrer Entwicklung ihren Namen erhalten; denn wir wissen, daß alle Sporozoen sich dadurch fortpflanzen (wenigstens in einer Entwicklungsart), daß sie Sporen bilden, aus denen wiederum neue Individuen entstehen.

Diese drei Hauptgruppen der Protozoen stellen nun in ihren elementarsten Organismen einfache Zellen dar, die, wie alle Zellen, aus Kern und Protoplasma bestehen.

Nun ist es ja natürlich und bedarf keiner weiteren Erklärung, daß die einzelligen, selbständigen tierischen Organismen ebenso an die Bedingungen des Daseins gebunden sind, wie der Verband von Zellen, d. h. das Gewebe; auch die Protozoen bedürfen der Ernährung, des Stoffwechsels etc. Hiezu besitzen nun die einzelligen tierischen Organismen Bewegungsorgane, ferner Vakuolen, vermittelst deren der Stoffwechsel vor sich geht (pulsierende Vakuole) u. a. Aber trotz dieser Erscheinungen müssen wir sagen, daß es doch auffällig ist, daß diese einzelligen tierischen Organismen bis an ihr Lebensende als einzelne Zellen bestehen bleiben, während die Zellen des menschlichen und tierischen Körpers, sobald sie von ihrem Körpergewebe getrennt sind, nicht als selbständige Zellen existieren, sondern zugrunde gehen und absterben. Es muß doch noch zwischen einer Gewebszelle und einer selbständigen tierischen Zelle irgend ein differenzierendes Faktum bestehen, welches dieser Tatsache Rechnung trägt.

Wenn wir daher eine vergleichende Betrachtung anstellen zwischen einer Gewebszelle und einem Protozoon, so finden wir tatsächlich einen, ich kann wohl sagen, im allgemeinen durchgreifenden Unterschied, der beide Zellen vollständig in ihrem Bau voneinander trennt, einen Unterschied, der so groß ist, daß man sich nur wundern kann, daß diese Verschiedenheit des Baues von Zelle und Zelle nicht schon lange in ihrer ganzen Bedeutung erkannt und gewürdigt worden ist.

Wenn wir nämlich eine einfache Rhizopodenzelle (z. B. Amöbe) im Ruhezustande betrachten, so sehen wir zunächst keine Unterscheidung von irgendwelchen, ähnlichen Gewebszellen. Stellen wir aber unsere Untersuchungen etwas genauer an, so wird uns bald auffallen, daß der Kern dieser

Protozoen ein völlig anderes Aussehen darbietet, als es uns bisher von den Zellkernen des tierischen und menschlichen Körpers bekannt war. Um diese Verschiedenheit des Kernes der Protozoen von dem der Metazoen feststellen zu können, dürfte es zunächst notwendig sein, den Bau des Kernes der Gewebszellen einer kurzen Betrachtung zu unterziehen.

Seit den grundlegenden Studien von Fromann, der wohl als Erster Eigenstrukturen des Kerns beschrieben hat, sowie von Auerbach, Heitzmann, O. Hertwig, Arnold, R. Hertwig und besonders Flemming u. a. nehmen wir heute an, daß der Kern der Zelle des tierischen und auch pflanzlichen Körpers in seinen Hauptstrukturen besteht:

1. aus einer Kernmembran;
2. aus einem Kerngerüst;
3. aus dem zwischen diesem Kerngerüst befindlichen Kernsaft (Grundsubstanz);
4. aus einem oder mehreren Kernkörperchen (Nukleolen).

Während nun die Aufgabe der Kernmembran wohl darin besteht, den eigentlichen Kern von dem Protoplasma abzuschließen, finden wir in dem Kerngerüst selbst das Wesentliche der eigentlichen Kernsubstanz. Denn das Kerngerüst besteht nach Fromann, Flemming, Straßburger, O. Hertwig, Schwartz u. a. aus einem eigentlichen Gerüst (Liningerüst Schwartz), das wir infolge seiner Unfärbbarkeit als achromatische Substanz bezeichnen, und aus einer in Form kleinerer und größerer Körnchen in und auf diesem Liningerüste befindlichen Substanz, die wir nach Flemming infolge ihrer großen Affinität zu Farbstoffen als Chromatin bezeichnen. Diese Substanz enthält vorzugsweise Nuklein. Auf die Angriffe, die diese allgemein angenommene Kernstruktur erhalten hat (Henle, Auerbach, Schleicher), brauche ich wohl an dieser Stelle nicht näher einzugehen. Zwischen diesem Liningerüst finden wir nun im Kern helle Räume, die man früher als Kernsaft ansah, d. h. als eine Flüssigkeitsansammlung, während man neuerdings auf Grund bestimmter Studien sich mehr der Ansicht zuneigt, daß dieser Kernsaft aus gewissen Substanzen besteht, die von Heidenhain als Lanthanin, von Schwartz als Paralinin, von Pfitzner als Parachromatin (auch Grundsubstanz, Zwischensubstanz etc.) bezeichnet worden sind. Innerhalb dieses Kerngerüstes und des zwischen ihm befindlichen Kernsaftes (Grundsubstanz) besitzen die Kerne des tierischen

und pflanzlichen Körpers im allgemeinen sogen. Kernkörperchen (Nukleolen).

Die Nukleolen, die schon von Koellicker als ein dem Kern zukommendes Merkmal hingestellt worden sind, halten Flemming, Straßburger und besonders auch O. Hertwig für einen wesentlichen Bestandteil des Kerns. Flemming beschreibt Nukleolen in folgender Weise: „Nukleolen sind Substanzportionen im Kern, von besonderer Beschaffenheit gegenüber dem Gerüst und dem Kernsaft, fast immer von stärkerem Lichtbrechungsvermögen als beide, mit glatten Flächen in ihrem Umfange abgesetzt, stets von abgerundeten Oberflächenformen, meist in dem Gerüstbalken suspendiert, in manchen Fällen außerhalb derselben gelagert“. Es traten nun in der Literatur die verschiedensten Ansichten über die Nukleolen, ihre Bedeutung und ihre chemische Zusammensetzung zutage. Ohne hierauf an dieser Stelle näher einzugehen (vgl. meine Abhandlung, pag. 94), soll hier hervorgehoben werden, daß es erstaunlich ist, daß in der ganzen Literatur über die Strukturen des Kerns unter der Bezeichnung „Nukleolus“ gänzlich verschiedenartige, ja ich muß sagen, in fast willkürlicher Weise alle möglichen Körperchen verstanden worden sind. So unterscheidet List „Nuklein-Nukleolen“, „Plastinnukleolen“ und „gemischte Nukleolen“. Von anderen werden wieder „Haupt- und Nebennukleolen“ unterschieden u. s. f. Ueber diese willkürliche Bezeichnung von allen möglichen Körperchen im Kern als Nukleolen hat sich bereits O. Hertwig sehr richtig ausgesprochen. Nach sorgfältiger Prüfung der Literatur finde ich, daß E. Zacharias uns aufs einfachste und natürlichste die Verschiedenheit von Chromatin- und Nukleolarsubstanz zu erklären versucht hat (vgl. meine Abhandlung, pag. 96). Die Substanz, die in den Nukleolen vorkommt, ist von E. Zacharias gegenüber der Substanz, die das Kerngerüst ausmacht (Nuklein), als Plastin bezeichnet worden.[2])

Ich wiederhole also: Wir finden in dem Kern der tierischen und pflanzlichen Gewebszelle, abgesehen von der Kernmembram, ein Kerngerüst, bestehend aus dem Liningerüst (achromatische Substanz) und der Chromatinsubstanz (Nuklein), ferner den zwischen diesem Gerüste befindlichen Kernsaft (Zwischensubstanz) und drittens ein oder mehrere Nukleolen (Plastin).

[2]) Auch auf die neuesten Angriffe gegen diese Struktur des Kerns der Gewebszellen, wie sie besonders von Tellyesniczky gegen Flemming kürzlich erhoben worden sind, soll an dieser Stelle nicht weiter eingegangen werden.

Wenn wir nun an den Kern einer einfachen Rhizopodenzelle mit diesem Postulat herantreten, so erblicken wir zunächst einen Kern, der diesen herkömmlichen und allgemein bekannten Formen des Kerns der Gewebszellen vergleichbar wäre, und zwar ein ins Auge fallendes, ziemlich homogenes, meist rundlich geformtes Körperchen, das den Eindruck eines Punktes macht und das durch eine helle Zone allseitig von dem Protoplasma getrennt erscheint, so daß dieser Punkt meist zentral liegt (letzteres ist aber keine Notwendigkeit). Diese Tatsache an sich ist so ins Auge springend und markiert sich derartig bei genauerem Zusehen, daß dieselbe bereits so guten Beobachtern wie Bütschli, Fr. E. Schulze, R. Hertwig, Gruber, Blochmann u. a. bei einzelnen Tieren und ganzen Gruppen aufgefallen ist. Aber dennoch wurde dieser Kernform nicht die genügende Beachtung geschenkt, da man annahm, daß dieser in dem Kern der Rhizopoden ins Auge springende Punkt der „Nukleolus“ wäre und daß in dem, diesen angeblichen „Nukleolus“ umgebenden, hellen Raum (Kernsaft, Grundsubstanz, Zwischensubstanz) das Kerngerüst enthalten wäre.

Obgleich dieser Punkt in dem Kern der Mehrzahl der Protozoen immer wieder auffiel, war man sich über diese ganze Kernform noch so unklar, daß Rhumbler im Jahre 1893 allen Ernstes eine Mitteilung veröffentlichte, in der er sagt: „Ich wollte zu zeigen versuchen, daß keine Tatsache uns bis jetzt zwingt, diese „Nukleolen“ in dem besprochenen Umfange für organisierte Gebilde zu halten.“ Und an anderer Stelle: „Wenn die Binnenkörper — wie ich mit anderen Forschern in Einklang überzeugt bin — keine Organe des Zellkerns, sondern bloß einen vom Kern auf irgend eine Weise erzeugten, in sich selbst leblosen Stoff darstellen . . . . . .“ Schon in diesem einen Satze kann man sehen, welch merkwürdige Anschauungen und Vorstellungen über diese Kernform herrschten und daß man nicht allein geneigt war, nicht eine Besonderheit in dieser Kernform bei der Mehrzahl der Protozoen zu erblicken, sondern daß man sie gänzlich verkannte, indem man es für selbstverständlich hielt, daß der Kern der Rhizopoden, der Mastigophoren u. a. ein ebensolches Aussehen und Bau hätte, wie die Zellen des tierischen und menschlichen Körpers und daß man schließlich geneigt war, diesen ins Auge fallenden Körper als zufälligen Bestandteil, ja als „leblosen Stoff“ darzustellen.

Im Januar 1899 veröffentlichte ich nach einer Demonstration meiner Präparate (im „Verein für innere Medizin“ in

Berlin) eine Arbeit „Ueber Amöben und ihre Unterscheidung von Körperzellen", in welcher ich klar und deutlich als Hauptunterschied von Zelle und Zelle den Bau und die Form des Kerns hervorhob. Dieser Arbeit lag ursprünglich eine Veröffentlichung von Schaudinn zugrunde, der die Auffindung einer bestimmten Amöbenart in der Ascitesflüssigkeit zweier krebskranken Menschen mitgeteilt hatte. Die Auffindung dieser Amöben, die Schaudinn als „Leydenia gemmipara Schaudinn" benannt hatte und die wegen der auffälligen Stelle, an welcher sie angeblich gefunden wurden, ein allgemeines Interesse infolge der Mutmaßung ihrer ätiologischen Beziehung zu den Krebsgeschwülsten erregte, stellte sich jedoch bald als eine irrtümliche Beobachtung heraus.

Denn das negative Ergebnis der Nachprüfung der Untersuchungen Schaudinns wurde für mich deswegen ein so einfaches, weil dieselbe Patientin, bei der Schaudinn seine Beobachtungen gemacht hatte, noch mehrere Monate nach dieser Beobachtung lebte, so daß infolge der raschen Ansammlung der Aszitesflüssigkeit noch zirka 100 Punktionsflüssigkeiten entnommen werden konnten und ich auf diese Weise reichlich Gelegenheit hatte, die Angaben Schaudinns nachzuprüfen. Es ergab sich, daß eine Verwechslung von freien Krebszellen mit Amöben vorgelegen hatte und vielleicht noch irgendwelche Amöben in die Flüssigkeit nach der Punktion zufällig hineingelangt waren. Die Verwechslung von Amöben und Geschwulstzellen konnte wohl deswegen leicht eintreten, weil auch die Geschwulstzellen in geeigneten Flüssigkeiten Bewegungen ausführen, die oft einen derartigen Umfang annehmen können, daß sie Anastomosen miteinander bilden. Die Sicherheit für meine Nachprüfung der Mitteilungen Schaudinns fand ich u. a. auch in dem Bau und in der Form des Kerns der Geschwulstzellen; denn niemals haben die Geschwulstzellen einen Kern, wie die Amöben. Bei einer eingehenden Untersuchung einer großen Anzahl verschiedener Amöben, die ich auf bestimmten Nährböden kultivierte, sah ich nämlich, daß der Kern im Ruhezustande stets die hervorgehobene, ins Auge fallende Form besitzt. Ich kann nicht unterlassen, an dieser Stelle hiebei meine Verwunderung auszusprechen, daß selbst Autoren, wie Doflein und Lang, die irrtümlichen Angaben Schaudinns ohne die geringste kritische Nachprüfung, die ja bei der Menge von Aszitesflüssigkeiten, wie sie bei den verschiedensten Krankheiten vorkommen, leicht hätte festgestellt werden können, in ihren Lehrbüchern aufgenommen haben.

In meiner damaligen ersten Veröffentlichung „Ueber Amöben und ihre Unterscheidung von Körperzellen“ habe ich nun bereits hervorgehoben, daß das bei den Rhizopoden sichtbare, angebliche Kernkörperchen aus Chromatinsubstanz besteht, d. h. also **kein „Nukleolus“ sein könnte.**

Diese für die Folge, wie wir sehen werden, wichtige biologische Tatsache ist von einer Reihe von Autoren angegriffen worden. Zuerst wurde mir entgegengehalten, daß es sich wohl nur um ein „Kunstprodukt“ handeln würde; mit diesem Ausdrucke pflegt man gern in neuerer Zeit alles das zu bezeichnen, was sich älteren Anschauungen nicht ohneweiters anpassen kann. Dann wurde mir von einem Autor, dessen Namen ich wohl besser hier verschweige, der Einwurf gemacht, daß diese Kernform in keiner Weise für einen Rhizopoden charakteristisch wäre, da auch die Ganglienzelle in der Form ihres Kerns dieselbe Beschaffenheit besitzt. Denn auch die Ganglienzelle, so wurde mir entgegengehalten, zeigt bei der Betrachtung ihres Kerns nur den sichtbaren Nukleolus, während das Kerngerüst, welches diesen Nukleolus umgibt, nicht sichtbar ist, so daß also um dieses Kernkörperchen ebenso wie bei den Amöbinen eine inhaltlose Zone zu erkennen ist. Diese Behauptung suchte der betreffende Autor noch dadurch zu beweisen, daß er mit allen möglichen Reagentien das Kerngerüst (Chromatin) der Ganglienzellen zum Verschwinden brachte, so daß nur der Nukleolus (Plastin) sichtbar blieb!!!

Es ist von einem gewissen psychologischen Interesse, daß manche Autoren, die wissenschaftliche Tatsachen heftig angreifen, oft eine Unkenntnis gerade in denjenigen Dingen, zu denen sie Stellung nehmen, zeigen, u. zw. in einem solchen Grade, daß man über derartige Entgegnungen eigentlich nur den Kopf schütteln kann. Denn das Experiment z. B., mit dem versucht wurde, den Kern der Ganglienzellen derartig zu verändern, daß er schließlich aussah wie der Kern eines Protozoons, um auf diese Weise gegen die Verschiedenheit des Protozoenkerns von dem Kern der Körperzellen Stellung zu nehmen, entzieht sich bei denjenigen, die auf beiden Gebieten auch nur die notwendigsten Kenntnisse besitzen, wohl ohneweiters überhaupt einer Kritik. In einer frappanten Weise erinnern mich diese Manipulationen, die seinerzeit mit Ganglienzellen angestellt wurden, um die von mir behauptete Unterscheidung von Körperzellen und Protozoen zu widerlegen, an die neuerdings von Spirlas und Aschhof — ich komme darauf noch zurück — hervorgerufenen Experimente, die die

auf dem Gebiete der Ursache der Krebsgeschwülste von mir angestellten Untersuchungen und Mitteilungen in ähnlicher Art angreifen zu können vermeinen.

Es würde zu weit führen, wollte ich noch weitere Angriffe hier erörtern; es soll nur hervorgehoben werden, daß natürlich auch die Ganglienzelle, wie alle Gewebszellen, einen Nukleolus, der besonders groß ist, besitzt und ebenso eine im übrigen Kerninhalt verstreute Chromatinsubstanz, nur daß der Nukleolus infolge seiner Größe schärfer hervortritt. Irgend ein Vergleich des Kerns der Ganglienzellen mit dem Kern der Protozoen ist daher ebensowenig möglich, wie z. B. der von Sarkomzellen (denn auch bei Sarkomzellen treten die Kernkörperchen infolge ihrer Größe und scharfen Rundung mehr hervor).

Die eigentliche Unterscheidung zwischen dem Kern der Rhizopoden und dem der Zellen des menschlichen und tierischen Körpers besteht nämlich darin, daß die Rhizopodenzelle keinen Nukleolus kennt und daß sie ebensowenig im Ruhezustande eine dem Kerngerüst der Gewebszellen vergleichbare Struktur enthält; vielmehr ist die Substanz, die wir als Chromatinsubstanz bei den Zellen des menschlichen, tierischen und auch pflanzlichen Körpers in dem Kerngerüst zerstreut enthalten finden, bei dem Kern der Rhizopoden in einer kompakten Masse zusammengedrängt enthalten. Dieses Zusammenballen des Chromatins bei dem Kern der Rhizopoden im Kontrast zu dem der Zellen des tierischen und menschlichen Körpers ist so groß, daß man im eigentlichen Ruhezustande überhaupt gar keine Struktur erblickt, sondern bei der überwiegenden Mehrzahl nichts sieht als einen Punkt, den ich daher geglaubt habe mit dem Namen „Kernpunkt“ bezeichnen zu können. Infolge dieses Zusammenballens der Chromatinsubstanz des Kerns der Rhizopoden in einen Punkt ist bei nicht genauer Kenntnis der Struktur und der Zusammensetzung des Kerns die frühere Annahme, daß wir es hier gleichfalls mit einem Nukleolus zu tun haben, bei den früheren technischen Hilfsmitteln erklärlich gewesen, denn die Aehnlichkeit beider Gebilde, des „Nukleolus“ der Körperzellen und des „Kernpunktes“ der Rhizopoden ist, wie Sie hier sehen, äußerlich eine große, zumal dieser „Kernpunkt“ allseitig von dem Kernsaft (Grundsubstanz) umgeben wird, so daß man in diesem Kernsaft infolge seiner hellen Beschaffenheit das Vorhandensein einer eigentlichen Kernstruktur vermutete (Demonstration, Tafel).

Es schien nun aber in keiner Weise auszureichen, diese Tatsache nur für Rhizopoden (Amöben) festgestellt zu haben. Es war nämlich sowohl von allgemeinem Interesse als auch für meine weiteren Forschungen von Notwendigkeit, zu sehen, ob nicht nur diese erste Klasse, sondern auch die anderen Klassen der Protozoen diesen Bau und Form des Kerns besitzen. Nun waren inzwischen einige genaue und zuverlässige Mitteilungen über den Kern von einzelnen Protozoen, so von Scheel (Amoeba proteus), von Nawaschin (Plasmodiophoria brassicae), besonders aber von Labbe, Schaudinn (Coccidium Schuberlji u. a.) und von Doflein (Myxosporidien) erschienen, die mich mehr und mehr zu der Ansicht drängten, daß es sich nicht hier um einzelne zufällige Befunde, sondern um eine ganz gesetzmäßige Form handeln könnte. Es war daher meine nächste Aufgabe, die einzelnen Unterklassen der Protozoen, soweit eine solche histologische Prüfung einer ganzen Tierklasse im Bereich der Möglichkeit lag, hierauf zu prüfen.

Die Ergebnisse dieser zoologischen Untersuchungen, die darin bestanden, daß fast alle Vertreter dieser drei Klassen der Protozoen und ihrer Unterklassen (mit wenigen Ausnahmen) diese Form und diesen Bau des Kerns gesetzmäßig im Ruhezustande besitzen, habe ich mit Angabe, ich kann wohl sagen, fast aller Autoren, die über diesen Gegenstand gearbeitet haben, ausführlich in meiner Abhandlung mitgeteilt. Ich hebe dies noch hervor, weil neuerdings, wie aus einigen Bemerkungen zu ersehen ist, versucht wird, mir zu unterlegen, als wenn ich absichtlich irgend einen Autor zu nennen vernachlässigt hätte. Es zeigen solche Bemerkungen die besondere Taktik mancher Autoren, erst zu sagen, daß eine neu gefundene wissenschaftliche Tatsache ein „Kunstprodukt“ oder irrtümlich sei und dann, wenn es sich herausstellt, daß die Gegner selbst einem Irrtum verfallen sind, plötzlich als Einwand zu behaupten, daß alles bereits schon vorher gefunden worden ist.

Nachdem ich nun diese Tatsachen hier vorgetragen habe, die gerade für unsere Auffassung des Gewebes und der Ursache der Krebsgeschwülste von Bedeutung sein dürften, könnte ich nun auf das eigentliche Thema, „Ueber die Erreger der Krebsgeschwülste“ eingehen; aber ich möchte dieses rein zoologische Gebiet nicht verlassen, ohne hiebei noch einige Bemerkungen zuzufügen, da, wie ich glaube, diese Ihnen hier vorgetragenen Tatsachen im Verein mit anderen weiteren Forschungen für die allgemeine Biologie eine besondere Bedeutung haben könnten. Ich möchte umsoeher dies hier noch ausführen, da vor kurzem von

v. Prowazek ein Referat, man müßte besser sagen, eine Kritik über meine Abhandlung erschienen ist, in der sich v. Prowazek bemüht, meine Mitteilungen als nebensächlich, ja zum Teil als irrtümlich hinzustellen. v. Prowazek behauptet nämlich, daß die allgemeine Bezeichnung „Kernpunkt", die ich für den bei den Protozoen sichtbaren Kernkörper gegeben habe, „sehr mißverständlich sei"; „denn derart würden", so meint v. Prowazek, „um mich eines von Feinberg selbst vielfach gebrauchten Ausdrucks zu bedienen, die heterogensten Dinge in einen Topf zusammengeworfen"; „um solche unheilbringende Generalisierungen zu vermeiden", fährt v. Prowazek fort, „darf man sich eben nicht allein auf die bequemen schönen Färbungen verlassen, sondern muß das ganze morphologische Verhalten der fraglichen Körper auf ihren einzelnen Entwicklungsstadien verfolgen." v. Prowazek glaubt nämlich, daß, weil die Kerne der einzelnen Zellen in verschiedenen Stadien der Teilung der Zellen verschieden aussehen (und aussehen müssen), man niemals einen einheitlichen Namen für den gleichen Bau und die gleichen Formen des Kernkörpers während des Ruhezustandes, d. h. des eigentlichen Zustandes geben könnte. Wenn wir nun dieser Ansicht von v. Prowazek folgen, so wäre es überhaupt kaum möglich, denselben Namen für zwei Dinge in der Natur, welcher Art sie auch sein mögen, wenn sie in verschiedener Weise oder bei verschiedenen Tierklassen vorkommen, etc. zu geben. Um ein Beispiel nur anzuführen, so wäre es nach v. Prowazek unmöglich, in diesem Falle das Kerngerüst einer Krebszelle und das Kerngerüst irgend einer Epithelzelle mit dem gleichen Namen „Kerngerüst" zu benennen. Denn die Untersuchungen von v. Hansemann u. a. haben uns gezeigt, daß die Mitosen in einer Krebsgeschwulst atypische sind. Aber auch sonst sehen wir die Kernteilungen in vielen Gewebszellen bei allen möglichen pathologischen Prozessen in einer von der normalen etwas abweichenden Art verlaufen, ohne daß es uns deswegen einfiele, einen anderen Namen für das Kerngerüst, einen anderen Namen für den Nukleolus zu geben!

Wenn v. Prowazek ferner sagt, die Entwicklung dieses „Kernpunktes" ist bei verschiedenen Tieren different, so daß auch deswegen der gleiche Name „Kernpunkt" nicht gegeben werden darf, so erinnere ich nur daran, in wie verschiedener Weise die Entwicklung einzelner Gewebsarten erfolgt, ja, in welch verschiedenartiger Entwicklung aus der Eizelle bei verschiedenen Tierklassen der Organismus

entsteht, ohne daß es uns im geringsten in den Sinn käme, die Bestandteile der Kerne der verschiedenen Gewebszellen verschieden zu benennen, ohne daß wir auch nur im entferntesten daran denken, den Keimfleck der menschlichen Eizelle anders benennen zu wollen, als den Keimfleck der Eizelle irgend einer anderen Tierklasse! (Ja, selbst dem Kernkörper der Eizellen der Arachnoiden und Mollusken, die sich in ihrer Zusammensetzung von denen der Eizelle der anderen Tierklassen noch unterscheiden [Bischoff, Leydig, Flemming, O. Hertwig, List, Obst u. a.] geben wir genau denselben Namen „Keimfleck", wie den Kernkörpern der Eizellen aller Tierklassen.) Es wäre dann nach v. Prowazek auch unmöglich, das Protoplasma einer Nervenzelle, das Protoplasma einer Muskelzelle, das Protoplasma einer Bindegewebszelle und das Protoplasma einer Drüsenzelle mit demselben Namen „Protoplasma" zu benennen, denn alle vier Zellen zeigen in ihrem Protoplasma eine völlig verschiedene Tätigkeit und Natur. Denn bei der einen Zelle werden durch die Tätigkeit des Protoplasmas Muskelfibrillen, bei der anderen Bindegewebsfibrillen, bei der dritten Nervenfasern u. ä. gebildet. Diese Bemerkung v. Prowazeks, daß man trotz der völligen Uebereinstimmung der eigentlichen Form und des Baues dieses Kernkörpers bei der überwiegenden Mehrzahl der Protozoen im Ruhezustande diesem nicht denselben Namen geben dürfte, da man sonst die „heterogensten Dinge in einen Topf würfe", muß umsomehr Erstaunen erwecken, als v. Prowazek als Zoologe von vornherein, man sollte wohl annehmen, den größeren Gesichtskreis eines vergleichenden Anatomen besitzen müsste. Um so unverständlicher erscheint es, durch derartige Spitzfindigkeiten, wie sie v. Prowazek in seinem Referat entwickelt, eine solche von allgemeiner Bedeutung sich ergebende biologische Tatsache als irrtümlich oder als unwichtig hinzustellen; daß ich mich nicht hiebei allein auf die Färbung verlassen habe, sondern das rein morphologische Element selbstverständlich in erster Linie berücksichtigte, ergibt sich von selbst für jeden einzigen, der auch nur einmal einfache Formen von Rhizopoden, von Mastigophoren oder Sporozoen ohne jede Färbung zu studieren und zu beobachten Gelegenheit hat.[3])

---

[3]) Auf die Zusammensetzung dieses Kernpunktes (aus Chromatin und Plastin [?]) (ob sie bei den verschiedenen Klassen der Protozoen eine verschiedene und in verschiedener Weise angeordnet ist) soll noch kurz unten eingegangen werden; auf die Veränderungen desselben bei der Entwicklung, Kernteilung etc. einzugehen, würde wohl weitab von dem vorliegenden Thema führen.

Wenn ich also nun trotz der Kritik v. Prowazeks diese durch keine Kritik und durch keine Spitzfindigkeit aus der Welt zu schaffende anatomische Tatsache, daß der Kern der ersten drei Klassen der Protozoen (Rhizopoden, Mastigophoren und Sporozoen) mit wenigen Ausnahmen (Dinoflagellaten [4]), Euglenen, Trypanosomen u. a.) sich in seinem Bau und in seiner Form völlig unterscheidet von allen Zellen des menschlichen, tierischen und auch pflanzlichen Körpers, aufrecht erhalte, und wenn ich mich für berechtigt halte, so weit es überhaupt möglich ist, wie bereits gesagt, zweierlei gleichartigen und zu dem gleichen Zweck vorhandenen Körpern in dem Bereiche der Natur denselben Namen zu geben, diesen in dem Kern von Protozoen nur sichtbaren Kernkörper **„Kernpunkt“** zu nennen, so gesellt sich sofort noch die Frage, ob auch die letzte Klasse der Protozoen, nämlich die Ciliaten, denselben Kernbau besitzen.

Wir kennen nun schon lange die Ciliaten als bedeutend höher entwickelte, einzellige, tierische Organismen, als die Vertreter der übrigen drei Klassen der Protozoen. Ihre hohe Entwicklung, die sich durch den Besitz verschiedener Organe (Organellen, Doflein) kundgibt,[5]) besteht u. a. auch darin, daß sie mit wenigen Ausnahmen zweierlei Kerne besitzen, von denen der größere (Makronukleus) die Lebensfunktionen der Zelle ausübt, während der kleinere (Mikronukleus) für die Fortpflanzung von Bedeutung ist (Maupas). Die höhere Entwicklung der Ciliaten zeigt sich nun bereits bei dem Makronukleus dadurch, daß er einen feinen, wabig alveolären Bau besitzt, welcher sich bei den einfachsten Kernen gleichmäßig auf den ganzen Inhalt erstreckt findet. Der Mikronukleus hat hingegen in seiner Form mehr Aehnlichkeit mit dem typischen Kern der Protozoen. In den Literaturangaben über die Kerne der Ciliaten (Bütschli, v. Prowazek u. a.) wie bei eigenen Untersuchungen ist es mir nun, was bei der Größe dieser einzelligen Tiere wohl besonders leicht zu konstatieren war, aufgefallen, daß die Ciliaten auch keinen Nukleolus erkennen lassen; und tatsächlich finden wir auch bei den Ciliaten hierin einen durchgreifenden Unterschied zwischen ihrem Kern und dem Kern der Metazoenzellen, denn auch sie besitzen weder einen Nukleolus, noch, wie es höchstwahrscheinlich ist, eine Nukleolarsubstauz.

---

[4]) Es ist von Interesse, daß die Dinoflagellaten, die sich auch durch die Struktur ihres Panzers von allen Protozoen abheben, ein regelmäßig angeordnetes, parallelfädiges Kerngerüst (röhrenartig, Schütt) besitzen, das aber gleichfalls noch durch seine Anordnung völlig verschieden ist von dem Kerngerüst der Gewebszellen.

[5]) Vergl. meine Abhandlung.

Nun ist freilich von einigen Autoren (R. Hertwig, Schaudinn, Doflein) bei der Untersuchung einzelner Gattungen die Ansicht vertreten worden, daß dieselbe Substanz, die wir in dem Kernkörperchen der Gewebszellen finden, und die E. Zacharias mit dem Namen „Plastin" bezeichnet hat, auch bei den Protozoen in dem Chromatinkörper, d. h. in diesem Kernpunkt enthalten sein soll. Bei einzelnen Rhizopoden und Sporozoen habe ich nun speziell diese Ansichten von R. Hertwig und Schaudinn (Aktinosphärium Eichhorni, Coccidium Schubergi und C. cuniculi, Plasmodium vivax und Pl. malariae) nachgeprüft und habe gefunden, so viel sich aus einigen Färbemethoden schließen läßt, daß diese tierischen Organismen keine Nukleolarsubstanz (Plastin) enthalten, wie wir sie in dem Kern der Körper- und Pflanzenzellen finden. Die Arbeit von Doflein über Noctiluca miliaris, die ich in der Literatur übersehen habe, und in welcher auch Doflein behauptet, daß die Noctiluca auf Grund der richtigen Differentialfärbung eine Nukleolarsubstanz besitzt, scheint mir noch einer genauesten Nachprüfung zu bedürfen. Die Tatsache, daß weder Aktinosphärium Eichhorni, wie R. Hertwig behauptet hat, noch Plasmodium vivax, wie Schaudinn behauptet hat, u. a. eine Nukleolarsubstanz, die vergleichbar ist derjenigen der Gewebszelle, besitzen, konnte ich aus einer bestimmten Färbemethode schließen. Die Methylenblau-Eosin-Färbemethode, die das Auffinden der Malariaparasiten mittelst der Färbbarkeit (nach der Mischung) dieser beiden Farben Methylenblau und Eosin wohl allgemein bekannt gemacht hat (Romanowski, Ziemann), färbt nämlich die Nukleolarsubstanz (Plastin) im schärfsten Gegensatz zu der sich rot färbenden Chromatinsubstanz blau. (Demonstration, Tafel.) Wir sehen daher bei den Protozoen den Kernpunkt (Chromatin) stets rot gefärbt, während der Nukleolus der Gewebszelle (Plastin) hiebei eine blaue Färbung annimmt.

Ich habe nun bei der sorgsamsten Prüfung weder in dem Chromatinkörper von Aktinosphärium Eichhornii, noch in dem von Plasmodium vivax, noch bei vielen Ciliaten eine blaue Färbung in dem Kernpunkte, auch selbst nach seiner Auflösung, bei beginnender Kernteilung erhalten.[6]) Nun erhebt v. Prowazek (es ist dies ein charakteristischer Standpunkt für v. Prowazek) den Einwand, daß man sich auf die „bequemen schönen Färbungen" nicht verlassen könnte. Ob die schönen Färbungen sehr „bequem" sind, möchte ich dem Urteil derjenigen überlassen, die selbst große Mühe auf Färbungen

verwandt haben. Dadurch, daß v. Prowazek schöne Färbungen für bequem erklärt, zeigt v. Prowazek nur, wie wenig er sich mit Färbungen überhaupt beschäftigt hat. Ich möchte doch v. Prowazek und allen denjenigen, welche gegen die Färbungen als diagnostisches Hilfsmittel zu Felde gezogen sind, zu bedenken geben, daß das ganze Reich der Bakteriologie, wie überhaupt die ganze neuere Histologie nur durch „bequem schöne Färbungen" erschlossen ist, und daß wir heute weder einen Tuberkelbazillus, noch einen Malariaparasiten, noch überhaupt irgend ein ätiologisches Moment kennen würden, wenn wir nicht die bequemen schönen Färbungen hätten!! Denn wodurch anders sollte im Gewebe ein Bazillus, ein Coccus, ein tierischer Parasit dargestellt werden, wenn nicht durch die Färbung? Obgleich jedoch v. Prowazek auf dem Standpunkte steht, daß man sich auf die schönen Färbungen nicht verlassen soll, zieht er dennoch Doflein, um mich zu widerlegen, heran, und doch hat auch Doflein keinen anderen Beweis für das Vorhandensein einer Nukleolarsubstanz in dem Kern der Noctiluca erbringen können, als eine „bequem schöne Färbung". Ja, v. Prowazek gibt sogar als Beweis gegen meine Behauptung Rhode an, obgleich Rhode wiederholt hervorhebt, daß er eine eigentliche plastinartige (nukleolenartige) Substanz nicht in den Kernen der Infusorien selbst feststellen konnte.

Wenn wir uns also den „Nukleolus", wie er im Kern der Gewebszelle vorkommt, bei den Protozoen fortdenken, und wenn Sie nun dieser meiner Ansicht, daß in dem Kern der Protozoen überhaupt keine Nukleolarsubstanz (Plastin) vorhanden ist, hier folgen, so fragt es sich, ob in dem Kern der Protozoen noch die drei anderen im Kern der Metazoen vorkommenden Bestandteile, bezw. Substanzen sich vorfinden, u. zw. 1. die Kernmembran, 2. das Liningerüst (achromatische Substanz) und 3. das Chromatin. Die Kernmembran ist in der Mehrzahl vorhanden (auf das Fehlen einer eigentlichen Kernmembran bei Sporozoen komme ich noch zu sprechen). Die Chromatinsubstanz, die bei den Kernen der Gewebszellen in und zwischen dem Liningerüst in Form von Körnchen zerstreut liegt, findet sich gleichfalls bei den Protozoen, jedoch in der Mehrzahl derselben in einer kompakten Masse (Kernpunkt) im Ruhezustande vor. Das Liningerüst schließlich, das wir infolge seiner Unfärbbarkeit als achromatische Substanz bezeichnen, ist zunächst im Ruhezustande der Protozoen nicht sichtbar. Sobald der „Kernpunkt" jedoch sich zu teilen beginnt, sehen wir bei vielen Protozoen eine Substanz, die das Chromatin bei seiner Auflösung gleichsam

zu verkitten und zu stützen scheint. Und diese Substanz des Kerns vieler Protozoen scheint mir, wie schon Scheel sehr treffend behauptet hat, infolge ihrer Unfärbbarkeit eine achromatische Substanz zu sein, die vergleichbar ist dem Liningerüst der Metazoen. Ich bin weit entfernt, alles schematisieren zu wollen, aber bei einer derartigen immer wiederkehrenden Uebereinstimmung dürfte es doch angebracht sein, das Regelmäßige und Konstante hervorzuheben.

Es könnte mir nun vielleicht von jemand (vielleicht von v. Prowazek?) der Einwand gemacht werden, daß man zur Aufstellung eines Gesetzes erst die Millionen Vertreter einer Klasse untersuchen soll, um dann das Gesetz mit Ausnahmen feststellen zu können; selbst wenn es jemand in der Macht hätte, zu einer solchen Untersuchung eine Zeitdauer von vielleicht 300 Jahren (auch diese Zeitdauer würde wohl noch nicht zu einer derartigen Untersuchung ausreichen) zur Verfügung zu haben, so würde er sich doch nicht einer solchen Arbeit unterziehen können. Es ist nicht die Aufgabe eines Untersuchenden, welcher bei vergleichend anatomischen Betrachtungen gesetzmäßig sich findende Erscheinungen festzustellen sich bemüht, diese Tatsachen an Millionen von Objekten zu prüfen. Es würde sonst wohl auf dieser Welt überhaupt kein Gesetz gefunden werden; es ist vielmehr die Aufgabe eines Naturforschers, das Konstante und Wiederkehrende hervorzuheben, damit dann erst durch die Mithilfe aller vielleicht Ausnahmen festgestellt werden können. Denn wenn man von dem Gesichtspunkte aus, wie ihn v. Prowazek zu haben scheint, die Erscheinungen in der Natur betrachtet, so wäre es wohl heute eine Unmöglichkeit, irgend welche vergleichende anatomischen (an dieser Stelle vergleichende histologischen) Betrachtungen anzustellen.

Wenn wir nämlich den Blick etwas weiter schweifen lassen und uns fragen, weshalb diese beiden Verschiedenheiten in den Kernformen der Protozoen einerseits und Gewebszellen andererseits bestehen, so ist doch die Antwort

---

[6]) Es scheint freilich tatsächlich in dem „Kernpunkt" fast aller Protozoen außer der Chromatinsubstanz noch eine zweite Substanz vorhanden zu sein, von der ich jedoch glaube (auf Grund dieser Differentialfärbung), daß sie niemals eine plastinartige Substanz darstellt. Diese zweite, in dem Kernpunkt der Protozoen befindliche Substanz, die dem Untersuchenden erst sichtbar wird, sobald der Kern des Tieres sich nicht im Ruhezustande, d. h. seinem eigentlichen Zustande befindet, scheint eher eine achromatische Substanz vorzustellen (Vergleich Scheel, Amoeba proteus). Doch mag es dahingestellt sein, ob diese zweite Substanz bei allen Protozoen dieselbe ist.

keine so weit liegende; denn wie ich schon am Eingang dieser Mitteilungen hervorhob, hat die Protozoenzelle (dadurch unterscheidet sie sich bekanntlich von der Metazoenzelle) die Fähigkeit, bis an das Ende ihres Lebensdaseins zu bestehen, während die Zelle des tierischen und menschlichen Körpers als einzelne Zelle, losgetrennt von ihrem Gewebe, nicht zu bestehen vermag, sondern zugrunde geht. Wir wissen nun, daß der Kern im ganzen Reiche der Natur, ich möchte wohl sagen, der Hauptfaktor alles Lebens ist und daß auf der Substanz, die den Kern ausmacht, unser ganzes Dasein beruht. Wenn die Zelle abstirbt, so zeigt den Tod der Zelle der Tod des Kerns an; eine Zelle, die verletzt ist, kann sich regenerieren, so lange sie ihren Kern enthält. So hat man große Ciliatenzellen genommen und sie durchschnitten. Derjenige Teil der Zelle, der kernlos war, ging zugrunde, während der kernhaltige Teil sich wieder regenerierte.

Wenn ich nunmehr von dieser wohl heute überall angenommenen Tatsache aus das hier Vorgetragene betrachte, so ist es wohl naturgemäß, daß der Kern, da eben auf ihm unser ganzes Dasein beruht, je höher die Zelle organisiert ist, eine desto höhere Entwicklung aufweist. Und da nun die Protozoen auf einer phylogenetisch bedeutend tieferen Entwicklungsstufe[7]) stehen als die Zellen eines hochorganisierten Körpers, so ist es wohl nicht zu verwundern, daß der Kern der Gewebszelle sich in einer bedeutend höheren Entwicklung vorfindet, als der Nukleus der einzelligen tierischen Organismen. Wir finden daher bei den Gewebszellen ein ausgebildetes Kerngerüst, bestehend aus dem Liningerüst und den auf und zwischen letzterem zerstreuten Chromatinkörnchen, und finden stets in diesem Kerngerüst einen oder mehrere Nukleolen. Bei den Protozoen finden wir, ich kann wohl sagen, niemals Nukleolen, wir finden ferner in den ersten drei Klassen mit wenigen Ausnahmen kein Kerngerüst, wir finden überhaupt kein Kerngerüst bei ihnen von derselben Beschaffenheit wie das des Kerns der Gewebszelle. Der Kern der Protozoen, der sich auf einer niedersten Stufe der Entwicklung in gleichem Verhältnis zu der Zelle selbst befindet, zeigt eben in seiner ursprünglichen Form nichts anderes als eine kompakte Masse (Kernpunkt), die in dem Kernsaft (Grundsubstanz) eingebettet ist. Bei der letzten Klasse der

[7]) Auch die von dieser typischen Kernform der Protozoen abweichenden Zellen (Dinoflagellaten, Euglenen, die ganze Klasse der Ciliaten u. a.) zeigen in ihrem ganzen Bau eine höhere Entwicklung.

Protozoen ist nun dieser Kern bereits etwas mehr ausgebildet, auch er enthält zwar noch keine Nukleolen, aber wir sehen ihn doch bereits durch einen feinen wabig alveolären Bau, der sich über den ganzen Kerninhalt erstreckt, mehr ausgebildet.[8]) Es fehlt ihnen dann bereits der den Kernpunkt der anderen Protozoenklassen umgebende Kernsaft (Grundsubstanz).

Ich kann diese kurze vergleichende Betrachtung des Kerns der Protozoen und der Gewebszellen nicht schließen, ohne endlich noch darauf aufmerksam zu machen, daß wir eine einzige Zelle im tierischen und menschlichen Körper finden, die in ihrem Kern einen ähnlichen Bau aufweist, wie der Kern der ersten drei Klassen der Protozoen, die Eizelle; denn wir wissen, daß der Kern der Eizelle aus einem oder mehreren Kernkörpern besteht, die wir als „Keimflecke" bezeichnen und daß dieser Keimfleck gleichfalls von einer Zone umgeben wird, die den übrigen Inhalt des Kernes ausfüllt; und wenn v. Prowazek in seinem Referat meine Mitteilungen dadurch als irrtümlich hinzustellen oder abzuschwächen sucht, daß der Kern der Protozoen, was ich bereits in meiner Abhandlung hervorgehoben und worauf ich mit aller Klarheit hingewiesen habe, einen ähnlichen Bau besitzt, wie der Kern der Eizellen, so beweist dies wiederum die Kurzsichtigkeit v. Prowazeks in der Auffassung von vergleichend anatomischen Tatsachen. Denn die Eizelle stellt bekanntlich unter allen Zellen des tierischen und menschlichen Körpers die unterste Stufe in der Entwicklung dar und es ist von großem biologischen Interesse, daß gerade diejenige Zelle, die auf der untersten Stufe der Entwicklung in der Reihe aller derjenigen Zellformen steht, die aus ihr hervorgehen, eine ebenso gering entwickelte Kernform aufweist, wie der Kern der Mehrzahl der auf so niederer Stufe stehenden einzelligen selbständigen Organismen. Anstatt daß diese Tatsache der Aehnlichkeit des Baues der Eizelle mit dem typischen Kern der Mehrzahl der Protozoen gegen mich spricht, ist sie nur ein Beweis mehr für meine Behauptung, daß **der Kern, weil er eben das Fundament unseres ganzen Lebensinhaltes ist, auch je nach der Entwicklung der Zelle eine höhere oder niedere Entwicklungsstufe aufweist.** Ja, da alle unsere Lebensfunktionen von dem Kern ausgehen, so kann man sich nicht genug

---

[8]) In ähnlicher Weise scheint bei den großen Trypanosomen der Bau des Kernes beschaffen sein.

darüber wundern, wie derartige selbstverständliche und so natürlich sich kundgebende Erscheinungen in den Gesetzen der Natur immer wieder angegriffen werden.

So sehen wir denn, wie die Form und der Bau des Kerns in der vergleichend anatomischen Betrachtung eine biologische Bedeutung gewinnt, die weit hinausreicht über das, was der eigentliche Inhalt meines heutigen Vortrages in sich schließen soll. Ich werde noch an anderer Stelle ausführlicher hierauf zurückkommen.

II.

Wenn ich nun nach diesen Mitteilungen über den Bau der einzelligen tierischen Organismen, die notwendig waren, um die folgenden Tatsachen verständlich zu machen, zu dem eigentlichen Thema: „Ueber die Erreger der Krebsgeschwülste des Menschen und der Säugetiere“ komme, so möchte ich zuerst mit einigen Worten auf die bisherige Literatur eingehen.

Von der ersten Veröffentlichung über die Histologie und Aetiologie der Geschwülste, welche, den Spuren der Bakteriologie folgend, gewisse Bakterien als Ursache dieser Geschwülste hinstellte, bis zu den jüngsten Mitteilungen, die in unermüdlichem Eifer die Hefezellen als den erbittertsten Feind des menschlichen Körpers durch seine ätiologische Beziehung zu bösartigen Tumoren erklären, ist die Literatur über das Gewebe und die Ursache der Krebsgeschwülste vollgefüllt mit Arbeiten, die ein trauriges Kapitel auf diesem ganzen Gebiete bilden. Ja, man muß sagen, daß die ganze Geschichte der Aetiologie der bösartigen Geschwülste ein recht betrübendes Bild geben muß für alle diejenigen, die genügende Kenntnisse auf den einschlägigen Gebieten der Botanik, der Zoologie wie auf dem histologischen Gebiete der Tumoren besitzen. Dies betrübende Bild ist in erster Linie von allen denjenigen hervorgerufen, die ohne die notwendigen allgemeinen und speziellen Kenntnisse irgend welchen zufälligen Befunden besondere ätiologische Bedeutung beimaßen, dann aber auch durch diejenigen Autoren, welche bei ihrer Beschäftigung mit der Pathologie der Geschwülste alle möglichen auffälligen Zellen in bösartigen Tumoren zu der Rolle irgend welcher Erreger, zum Teil als Protozoen, zum Teil als Sproßpilze etc. verurteilt haben, ohne die genügenden vergleichenden botanischen oder zoologischen Studien gemacht zu haben, und drittens durch solche Zoologen, deren Erfahrungen auf ihrem eigenen Gebiete sie nicht vor großen Irrtümern in der Auslegung gewisser Geschwulstzellen schützten.

Wenn aus dem Chaos dieser Mitteilungen — die Höflichkeit verbietet mir, all diese Autoren hier namhaft zu machen — einige wenige infolge der Sorgfältigkeit ihrer Untersuchungen sich abhoben (Soudakewitsch, Foa, Walker und Ruffer, Ruffer und Plimmer, Sawtschenko), so konnten andererseits auch die Mitteilungen dieser Autoren keine weiteren Fortschritte aufweisen, da ihnen jede Beweiskraft irgend welcher Befunde fehlte.

Denn auch unter den Mitteilungen genannter Autoren — ich betone dies nochmals — gibt es nicht eine einzige Veröffentlichung, die auch nur das geringste beweisende Moment für irgend welche, die Ursache der bösartigen Geschwülste betreffenden Behauptungen gebracht hat.

Bei einzelnen Vertretern der pathologisch-anatomischen Schule ist nun gegen all diese, sich auf die Aetiologie der bösartigen Tumoren beziehenden Mitteilungen eine Opposition von solcher Heftigkeit entstanden, daß man glauben könnte, daß alle diejenigen, die sich erkühnt haben, die Ursache der Geschwülste ergründen zu wollen, von vornherein vom wissenschaftlichen Standpunkte aus in Acht und Bann erklärt werden müssen, während diese Autoren als die einzigen, maßgebenden Kritiker solcher Arbeiten alle die Kenntnisse besäßen, die für die Entscheidung dieser ganzen Frage notwendig sind. Und doch lassen in mindestens ebenso hohem Maße, wie die Arbeiten derjenigen Autoren, die ätiologische Mitteilungen über die bösartigen Geschwülste bisher bringen zu müssen geglaubt haben, die Entgegnungen einzelner Pathologen eine im Gegensatz zu der Sicherheit ihrer Kritik bemerkenswerte Unkenntnis auf dem Gebiete der Protozoenkunde erkennen.

Auf diese Weise haben diese zum Teil in sehr scharfen Ausdrücken sich bewegenden Mitteilungen der Gegner der parasitären Aetiologie der Geschwülste, deren hauptsächlichste Vertreter der deutschen pathologisch-anatomischen Schule angehören — aus der Mehrzahl dieser Veröffentlichungen geht klar hervor, daß diese Autoren sich von vornherein auf den Standpunkt gestellt haben, daß den bösartigen Geschwülsten keine parasitäre Ursache zugrunde liegt — den Wirrwarr dieser ganzen Frage außerordentlich erhöht.

Und so sehen wir, wie auf gleiche Weise ebenso durch Anhänger als durch die Gegner der parasitären Aetiologie der bösartigen Geschwülste (auf einzelne Arbeiten komme ich noch zurück) ein außerordentliches Chaos in der Frage der Ursache der bösartigen Geschwülste eingetreten ist, ein Chaos, das, wenn überhaupt, nur durch die

eingehendsten und sorgfältigsten Untersuchungen zu lösen möglich war. —

Es könnte nun vielleicht einem oberflächlichen Beurteiler auffallend erscheinen, daß ich nur die Aetiologie der Krebsgeschwülste hier bespreche; demjenigen aber, der sich eingehend mit dieser ganzen Frage beschäftigt hat, muß es von vornherein klar sein, daß gerade die Schwierigkeit der Erklärung der Morphologie, der Entstehung und des Wachstums der verschiedenartigen, bösartigen Geschwülste streng fordert, daß zunächst erst eine Gruppe der bösartigen Geschwülste einer genauen Prüfung unterzogen wird. Der Grund, der mich auch besonders zuerst eine Gruppe der bösartigen Geschwülste untersuchen ließ, lag auch noch daran, daß die Art der Entstehung der bösartigen Geschwülste (wie wir sie heute im allgemeinen trotz verschiedener Anfechtungen annehmen), zwei große Hauptgruppen unterscheiden läßt, nämlich die Entstehung einer bösartigen Geschwulst aus dem Epithelgewebe (das Karzinom) und die Entstehung einer bösartigen Geschwulst aus dem Bindesubstanzgewebe (das Sarkom). Denn gerade diese Entstehung dieser beiden bösartigen Geschwulstformen aus verschiedenem Gewebe, die ja eigentlich den Schwerpunkt der ganzen Differenzierung des Karzinoms und des Sarkoms enthält (bekanntlich ist schon, besonders von v. Hansemann, sehr treffend darauf hingewiesen, daß die Struktur des Sarkoms an sich keine so große Verschiedenheit aufweist, von dem des Karzinoms, denn auch das Sarkom enthält wohl fast immer ein Stroma), steht mit der ätiologischen Forschung nicht nur nicht in völligem Einklang, sondern ist auch gerade zur Aufklärung der Aetiologie dieser beiden verschiedenen Geschwulstformen, wie wir noch sehen werden, besonders notwendig.

Indem ich mich also damit begnüge, heute die Aetiologie der Krebsgeschwülste zu besprechen, möchte ich sogleich hervorheben, daß ich unter Krebsgeschwulst eine bösartige Geschwulst verstehe, die aus dem Epithelgewebe hervorgegangen ist (Thiersch, Waldeyer, Hauser). Ich könnte mich vielleicht nun über die Definition einer bösartigen Geschwulst, speziell einer Krebsgeschwulst, hinwegsetzen, da Ihnen allen ja die pathologisch-anatomische Definition für eine bösartige Geschwulst bekannt ist; denn wir wissen, daß die pathologische Anatomie definiert, eine bösartige Geschwulst wäre eine solche, deren ziel- und regelloses Wachstum zerstörend auf das die Geschwulst umgebende Gewebe wirkt und welche durch Bildung von sekundären Geschwülsten in derselben Art und derselben

Form (Metastasen) an verschiedenen Körperstellen eine ebenso destruierende Wirkung ausübt.

Es ist jedoch vielfach eine Unmöglichkeit für alle Geschwülste, auf Grund der vorher gegebenen Definition der bösartigen Geschwülste und mit Anwendung derselben zu sagen: diese Geschwulst ist bösartig und jene nicht. Ich will hiebei schon ganz den Faktor außeracht lassen, daß aus einer gutartigen Geschwulst eine bösartige entstehen kann. Es gibt Geschwülste, bei denen der erfahrenste pathologische Anatom wie Kliniker nicht imstande ist, zu sagen, diese Geschwulst ist bösartig oder nicht.

Wenn ich mich jedoch an diese pathologisch-anatomische Definition halte, so ist demnach eine Krebsgeschwulst eine solche Geschwulst, die aus dem Epithelgewebe an irgend einer Stelle des Körpers entsteht und die durch ein zielloses und regelloses Wachstum zerstörend auf das umliegende Gewebe wirkt und welche noch durch Bildung von sekundären Geschwülsten in derselben Art und derselben Form (Metastasen) in gleicher Weise zerstörend auf das von neuem befallene Gewebe wirkt. Diese Definition einer Krebsgeschwulst läßt aber uns erst dann eine richtige Diagnose stellen, wenn die Geschwulst derartig ausgewachsen ist, daß wir diesen Zustand erkennen.

Denn es gibt keine Definition, die besagt, daß die Zellen einer bösartigen Geschwulst dieses oder jenes Aussehen haben müssen. Die Unmöglichkeit des Erkennens des Anfangsstadiums einer bösartigen Geschwulst liegt in unserer Unkenntnis über die Aetiologie und demgemäß auch über die Histogenese der bösartigen Geschwulst; und Waldeyers bekannter Ausspruch, daß die Entstehung der bösartigen Geschwulst nicht eher zu einer sicheren Entscheidung führen dürfte, als bis es gelungen ist, dieselbe gewissermaßen unter eigenen Augen zu beobachten, dürfte zu Recht bestehen, solange man durch die Aetiologie die Histogenese nicht erschließen kann.

Wir wissen nun, nach den Untersuchungen von Thiersch und besonders von Waldeyer, in letzter Zeit von Hauser, daß die Krebsgeschwülste aus dem Epithelgewebe hervorgehen. Nach dem alten Grundsatz „omnis cellula e cellula“ muß man sich also die feinere histologische Entstehung einer Krebsgeschwulst doch in der Weise vorstellen, daß die Krebszellen, da eben das Krebsgewebe aus dem Epithelgewebe hervorgeht, selbst aus den normalen Epithelzellen entstanden sind. Es ist doch unmöglich, zu wähnen, daß eine Krebsgeschwulst, wenn sie noch so klein ist, in dem Körper bereits vorhanden sein soll; denn wenn der

Grundsatz, „jede Zelle aus einer Zelle“, zu Recht bestehen und nicht bei der Entstehung einer Krebsgeschwulst plötzlich ganz außer Kraft treten soll, so ist es doch selbstverständlich, daß die erste Krebszelle, wie groß auch bereits ihre Differenzierung von einer normalen Epithelzelle sein dürfte, aus der normalen Epithelzelle hervorgegangen sein muß. Freilich nehme ich auf Theorien, wie sie z. B. von Cohnheim ausgesprochen sind, daß überall da, wo eine bösartige Geschwulst entsteht, ein embryonal versprengter Keim sein soll, keine Rücksicht. Ich glaube auch kaum, daß jemand heute noch die Ursache des Lippenkrebses oder des Brustkrebses etc. in einem in der Lippe, in der Mamma etc. embryonal versprengten Keim sucht. Der Vergleich einer Krebsgeschwulst mit einem Kristall, den v. Hansemann angestellt hat, indem v. Hansemann der Ansicht ist, daß ebensowenig, wie wir vermögen, einen Kristall entstehen zu sehen, die Histogenese einer Krebsgeschwulst erforscht werden könnte, dürfte am treffendsten zeigen, wie unklar der Gedanke der Entstehung einer Krebszelle aus einer normalen Epithelzelle aufgefaßt wird.

Nun sind bereits von einigen Pathologen einige Momente angeführt worden, durch welche eine normale Epithelzelle eine Krebsgeschwulst hervorbringen könnte. So sagt Ribbert, daß durch ursprüngliche Entzündung Abschnürungen von Epithelzellen hervorgerufen werden. Diese abgeschnürten Epithelzellen sollen das Entstehen der Krebsgeschwulst bedingen. Wenn die Ansicht Ribberts zu Recht bestände, so dürfte es, wie v. Hansemann schon richtig bemerkt hat, nicht einen Menschen geben, der nicht eine Krebsgeschwulst acquirieren würde.

Ferner hat Marchand eine andere Theorie aufgestellt, in der er behauptet, daß durch den „Lebensprozeß der Zellen selbst eine gewisse toxische Wirkung entsteht, die zu der zerstörenden Wirkung des Tumors“ führt. Wenn tatsächlich durch den Lebensprozeß unserer Zellen selbst eine gewisse toxische Wirkung der Zellen hervorgerufen werden soll, so müßte sich doch wohl unser ganzer Körper, u. zw. bei allen lebenden Menschen, schließlich in eine Krebsmaße auflösen, denn weshalb sollte bei einem Menschen eine toxische Wirkung der Zellen an einer vereinzelten Stelle auftreten und bei anderen nicht?

Auch v. Hansemann, der sich ausdrücklich nicht als prinzipieller Gegner der parasitären Aetiologie der bösartigen Geschwülste hinstellt, glaubt, daß die Zellen des menschlichen Körpers erst eine gewisse Differenzierung erlitten haben müssen, bevor eine Krebsgeschwulst aus ihnen

entsteht. Nach v. Hansemann kann aus einer normalen Epithelzelle niemals eine Krebsgeschwulst entstehen, sondern nach seiner Ansicht gehören zwei Momente zur Entstehung einer Krebsgeschwulst: 1. eine von einer normalen Epithelzelle gänzlich differenzierte Zelle („anaplastische“ Zelle), und 2. ein Reiz, der auf diese differenzierte Zelle ausgeübt wird. Woher aber die differenzierte Zelle entsteht, weshalb sie entsteht, wodurch sie entsteht, diese Frage wirft v. Hansemann nicht auf; aber gerade dieser Frage liegt die Aetiologie der Krebsgeschwulst zugrunde, denn sobald ich die Erklärung für die Entstehung der differenzierten Zellen (das sind die Krebszellen) habe, brauche ich keine Erklärung mehr für ihr weiteres Wachstum, da es wohl selbstverständ-ist, daß der Faktor, der die normalen Gewebszellen zu Krebszellen („anaplastischen“ Zellen, v. Hansemann) umgewandelt hat, auch ihr weiteres Wachstum und Vermehrung bedingen wird.

Welches ist nun der Faktor, der die normalen Epithelzellen so verändert, daß ihre Tochterzellen einen derartig fressenden Charakter zur Schau tragen, wie ihn die Zellen einer bösartigen Geschwulst besitzen? Finden wir wirklich eine Erklärung für die Tatsache, daß nur eine gewisse Anzahl von Menschen und Tieren eine Krebsgeschwulst acquiriert, meist nur in bestimmtem Alter, zuweilen auch auf einer anderen Altersstufe, daß ferner diese Geschwulst so schrankenlos wuchert und solche Formen annimmt, daß der Mensch und das Tier daran schließlich zugrunde geht. Es muß doch eine Ursache geben, die imstande ist, alle diese Momente der Entstehung, des Wachstums, des Baues und der deletären Wirkung einer Krebsgeschwulst völlig zu erklären. Und wenn wir nun mit klarem Blicke, ohne jedes Vorurteil, allen diesen Tatsachen Rechnung tragen, so gibt es nur ein Moment, das uns für alle diese Faktoren eine genügende Aufklärung gibt, nämlich **das Befallenwerden einer Epithelzelle durch einen tierischen Gewebsparasiten.** Das Befallenwerden einer Epithelzelle durch einen tierischen Parasiten erklärt uns nämlich

1. daß nur ein geringer Prozentsatz der Menschen, u. zw. hauptsächlich ältere Individuen, zuweilen auch jüngere, vom Krebs befallen werden können;

2. daß jede Zelle des menschlichen Körpers, wo Epithelgewebe vorhanden ist, d. h. jede Epithelzelle sich zu einer Krebsgeschwulst umwandeln kann;

3. daß die Krebsgeschwulst eine so schrankenlose, atypische und zerstörende Wucherung annimmt;

4. daß die Geschwulst bisher als unheilbar gilt, und

5. das Auftreten von Metastasen.

Bevor ich auf alle diese, auf tatsächlichen Befunden basierenden Behauptungen eingehe, möchte ich mich nun zu dem Erreger der Krebsgeschwulst selbst wenden, um an der Hand der Schilderung der Art seines Vorkommens, seines Baues und seiner Entwicklung, soweit letztere sich innerhalb des Gewebes abspielt, wie seiner Wirkung auf die Wirtszellen die hier besprochenen Momente zu erklären.

A. Die Art des Vorkommens des Histosporidium carcinomatosum.

Liegt der Beobachtung des Eindringens eines einzelligen tierischen Organismus in einer Metazoenzelle fast immer ein glücklicher Zufall zugrunde, so muß auch dieser Zufall bei den im eigentlichen Gewebe bereits vorkommenden Protozoen im allgemeinen fortfallen, da wir die Zellen, welche wir für Parasiten in dem Gewebe des tierischen Körpers halten, stets im Gewebe selbst antreffen. Denn der Aufenthalt der eigentlichen Gewebsparasiten (Neosporidien) bleibt für unser Auge stets auf das Gewebe selbst beschränkt, es sei denn, daß wir experimentell in der Lage wären, das Eindringen eines Parasiten in das Gewebe zu verfolgen.

Der Aufenthalt des Gewebsparasiten (Neosporidien) ist nun stets an das Gewebe des tierischen Körpers geknüpft; er setzt sich in ihm fest, erzeugt in ihm seine Nachkommenschaft (Autoinfektion des Wirtes). Sein Leben, seine Existenz, ist mit dem von ihm aufgesuchten Gewebe des tierischen Körpers gänzlich verbunden.

Wir kennen jedoch auch Neosporidien, die nicht allein in dem von ihnen befallenen Gewebe, dem sie gänzlich angepaßt sind, verbleiben, sondern die auch verschiedene Körperhöhlen ihres Wirtes (mögen letztere hohl, mögen sie flüssig sein) aufsuchen, um vielleicht aus bestimmten Gründen auch hier zu parasitieren. Wenn jedoch Neosporidien sich außerhalb des von ihnen befallenen eigentlichen Gewebes in solchen Körperhöhlen aufhalten, so verändern sie völlig ihren eigentlichen Charakter; ja die höhere Entwicklung, die sie dann zur Schau tragen, zeigt, daß sie hier einen selbstständigen, freien Charakter (wenn ich so sagen darf) annehmen. Sie bewegen sich vermittelst Fortsätze, erreichen in erheblichem Gegensatz zu ihren sonstigen im Gewebe

vorkommenden Formen eine bedeutende Größe u. a., so daß wir hieraus resultieren müssen, daß sie in zwei gänzlich verschiedenen Formen im Körper vorkommen (Doflein, vgl. meine Abhandlung).

Diese Folgerung, daß diejenigen Gewebsparasiten (Myxosporidien und auch einige Mikrosporidien), die in bekannter Form im Gewebe und in anderer Form wieder in Körperhöhlen desselben Wirtes vorkommen, zweierlei Zellformationen zur Schau tragen und einen völlig verschiedenen und von einander wohl auch unabhängigen Charakter besitzen, hat eine um so größere Berechtigung, als die Mehrzahl der Gewebsparasiten (viele Mikrosporidien und Sarkosporidien) nur im Gewebe des tierischen Körpers zu finden sind und besondere Formen zu einem freien Aufenthaltsort im tierischen Körper nicht kennen. Wir sehen jedoch stets, daß diese Gewebsparasiten (Neosporidien) an einen Aufenthalt in dem von ihnen befallenen Gewebe gebunden sind, u. zw. in der Mehrzahl nur in ganz speziellen, ihnen angepaßten Gewebsarten zu leben und zu parasitieren vermögen, so die Sarkosporidien in dem Muskelgewebe, so Nosema lophii im Zentralnervensystem (des lophius piscatorius) u. s. f.

Wenn ich diese Tatsache auf die Krebsgeschwülste des menschlichen Körpers exemplifiziere, so ist es erklärlich, wenn wir bei der Annahme eines Vorkommens von Parasiten innerhalb der Geschwülste dieselben nicht in irgendwelchen Körperhöhlen antreffen. (Der Wunsch an sich, in solchem freien Zustande einen Gewebsparasiten bei einer Krebsgeschwulst zu finden — ein Wunsch, der schon oft zufällige Befunde gezeitigt hat — hat denn auch zu der irrtümlichen Auffindung der „Leydenia gemmipara Schaudinn“ geführt.) Der Gewebsparasit der Krebsgeschwulst ist gleichfalls an den Aufenthaltsort des von ihm befallenen Gewebes, d. h. des Epithelgewebes des menschlichen und tierischen Körpers gebunden. Denn ebenso, wie wir tierische Gewebsparasiten (Neosporidien) kennen, die nur das Muskelgewebe befallen, Gewebsparasiten, die nur das Zentralnervensystem befallen, Gewebsparasiten, die nur stets in bestimmten Organen anzutreffen sind, befällt dieser tierische Gewebsparasit des menschlichen und tierischen Körpers nur das Epithelgewebe. (In gleicher Weise dürfte der Erreger des Sarkoms nur das Bindesubstanzgewebe befallen.)

Die Gewebsparasiten, die in der überwiegenden Mehrzahl an das eigentliche von ihnen befallene Gewebe gebunden sind (die Mehrzahl der Mikrosporidien, Sarkosporidien), bieten sich nun vorzugsweise in bestimmten

Formen im Gewebe dar (die freilich bei verschiedenen Tieren auch untereinander verschiedene sein können) u. zw.:

1. als Zystenformen;
2. als Form diffuser Infiltration;
3. als Form der eigentlichen Zellinfektion (Doflein).

Von diesen drei verschiedenen Formen der bekannten Gewebsparasiten, unter welchen dieselben innerhalb des von ihnen befallenen Gewebes vorkommen können, finden wir, wenn wir von der Entwicklung zunächst absehen, diese oder jene bei den einzelnen Gattungen vorherrschend. So zeigen die Sarkosporidien und auch einige Myxosporidien in den Muskeln vieler Tiere hauptsächlich die Zystenform, während viele Mikrosporidien und andere Myxosporidien vorwiegend in der Form der eigentlichen Zellparasiten (Zellinfektion) anzutreffen sind. Aber auch nebeneinander können diese verschiedenen Zellformen der tierischen Parasiten in dem Wirt vorhanden sein, wobei noch zu berücksichtigen ist, daß die Zystenform ja ursprünglich aus einer der beiden anderen Formen hervorgegangen ist. So gibt es viele Gewebsparasiten, die sowohl in den Zellen des Gewebes (Infektion) als auch zwischen ihnen zu finden sind (Infiltration), wenn auch die eine oder die andere Art dieses Vorkommens als die überwiegende sogleich ins Auge fällt.

Auch bei den Krebsgeschwülsten finden sich die von mir als tierische Gewebsparasiten angesprochenen Gebilde, sowohl in den Parenchymzellen der Krebsgeschwulst, als auch zwischen ihnen; freilich sind die ersteren in einer weitaus größeren Zahl vorhanden.

Daß nun ein tierischer Parasit mit Vorliebe ein gewisses Alter befällt, geht aus vielen Beispielen bei den Infektionskrankheiten hervor. Aber auch ganz abgesehen von den Beispielen der Bakteriologie ist es wohl nur zu erklärlich, wenn ein Parasit sich in einem bestimmten Stadium eine Zelle zu seiner Ernährung aufsucht. So finden wir bei jungen Kaninchen die Coccidien vorwiegend in den Darmepithelien, bei älteren mehr in der Leber. Die Zellen des menschlichen Körpers scheinen in dem Alter von 40—50 Jahren für die Lebensweise unserer Gewebsparasiten im allgemeinen geeigneter zu sein als im früheren Alter, sei es, daß die hohe Widerstandsfähigkeit der Zellen im jugendlichen Alter dem Körper einen größeren Schutz verleiht, sei es, daß die Veränderung, welche unser ganzer Körper, d. h. seine ihn zusammensetzenden Zellen mit fortschreitendem Alter allmählich erleiden, letztere für die Lebensweise des Parasiten besonders geeignet macht. Daß auch jüngere Individuen bisweilen von Krebs befallen werden, würde wohl dadurch zu erklären sein, daß die Zellen dieser

Individuen von vornherein den Aufenthalt dieser Gewebsparasiten, sei es durch geringe Widerstandsfähigkeit, sei es infolge frühzeitiger Veränderung durch größeres Anpassungsvermögen derselben gestatten.

Es ist schon vor langer Zeit hervorgehoben, daß eine gewisse „örtliche Disposition“ bei der Entstehung von bösartigen Geschwülsten ein wichtiger Faktor ist. Besonders haben Virchow und Waldeyer ein großes Gewicht auf diese örtliche Disposition gelegt. Unter einer solchen örtlichen Disposition sind einerseits zu verstehen Narben, Warzen, Exostosen u. a., andererseits Stellen des menschlichen Körpers, die geringeren oder größeren traumatischen Einflüssen sehr leicht ausgesetzt sind.

Wenn wir die Aetiologie aller uns ätiologisch bisher erschlossenen, infektiösen Krankheiten in Bezug auf die Art ihrer Entstehung einer Prüfung unterziehen, so ergibt sich für die große Mehrzahl derselben, daß bei dem Befallenwerden des Körpers durch einen Parasiten eine Disposition oder eine Gelegenheit für den Eintritt des Parasiten vorhanden sein muß. Diese Gelegenheit ist z. B. bei vielen durch Bakterien hervorgerufenen Infektionskrankheiten sehr häufig eine „Erkältung“, während wiederum eine gewisse Disposition besonders bei der Tuberkulose angenommen wird. Es würde zu weit führen, wollte ich noch eine Anzahl von bekannten Faktoren anführen, die zeigen, daß entweder eine gewisse Gelegenheit oder eine Disposition eine durch einen Parasiten hervorgerufene Krankheit bedingen. Da nun die bei bösartigen Geschwülsten auftretende Krankheitsform zunächst stets eine rein lokale ist, so muß doch, wenn überhaupt eine Disposition oder eine Gelegenheit zu dieser Krankheit vorhanden sein soll, diese Disposition für den Eintritt des Parasiten eine „örtliche“ sein; mag diese örtliche Disposition oder Gelegenheit nun in Form von Warzen oder Exstosen u. a. bestehen, mag sie durch eine infolge geringen Reizes hervorgerufene Veränderung einer Drüse (Mamma) etc. bedingt sein oder mag sie schließlich durch ein direktes Trauma dargestellt werden.

Wenn ich nun einen Gewebsparasiten als Erreger der „bösartigen“ Epithelgeschwülste hinstelle, so ist es wohl selbstverständlich, daß er in allen Krebsgeschwülsten vorkommt, sowohl in den Drüsenkarzinomen, als auch Schleimhautkarzinomen, als auch Hautkarzinomen. Auf seine Veränderungen in den Hautkarzinomen komme ich noch zu sprechen.

Je nach dem Stadium der Entwicklung, in welchem man ihn erblickt, kann man einen verschiedenartigen Bau antreffen und ist es daher notwendig, den Bau des im Ruhe-

zustand befindlichen, d. h. eigentlichen Gewebsparasiten erst genau festzustellen, um ihn von den Zellformen bei seiner Entwicklung zu unterscheiden.

B. Der Bau des Histosporidium carcinomatosum.

Was den Bau des in dem Gewebe der Krebsgeschwülste vorkommenden tierischen Parasiten betrifft, so besteht derselbe

1. aus einer Zellmembran, die das Tier von den Wirtszellen, d. h. den Zellen der Geschwülste abschließt;

2. aus dem Protoplasma;

3. aus einem Kern, der seinerseits zusammengesetzt ist:

a) aus einem Kernpunkt;

b) aus dem den Kernpunkt umgebenden Kernsaft (Grundsubstanz).

Was die Zellmembran betrifft, so besteht dieselbe aus einer scharfen, doppeltkonturierten Umgrenzung, die, man kann wohl sagen, eine wie mit dem Zirkel gezeichnete scharfe Kontur enthält, von etwas ovaler Form, wobei manchmal eine Seite etwas zugespitzt erscheint.

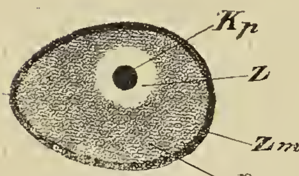


Fig. 1.

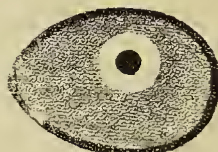


Fig. 2

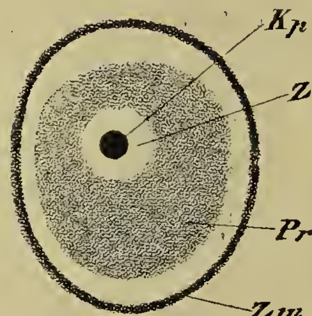


Fig. 3

(Leitz, Immersion, Ocular 4 (Fig. 1 und 2), Ocular 8 (Fig. 3). *Kp* = Kernpunkt; *Z* = Zone (Kernsaft); *Pr* = Protoplasma; *Zm* = Zellmembran.

Daß diese tierische Zelle innerhalb des menschlichen Gewebes von einer Zellmembran umgeben ist, welche das Tier von der Umgebung abschließt, finden wir nur als selbstverständlich, da alle tierischen Parasiten, die innerhalb des tierischen Gewebes auftreten, eine Zellmembran besitzen. Diese Zellmembran wird nicht etwa von den Wirtszellen, sondern von den Parasiten selbst gebildet. Diese Tatsache bleibt auch dann bestehen, wenn wir z. B. den Inhalt des Parasiten selbst, wie in diesem Präparate, das von einem Brustdrüsenkrebs eines Hundes stammt, sehr gut zu sehen ist, von der umgebenden Zellmembran etwas zurückgezogen erblicken (Demonstration, Tafel);

dieselbe Tatsache finden wir ja bei einer Anzahl Rhizopoden, sobald dieselben sich mit einer Kapsel umgeben haben. (Fig. 1—3.)

Das Protoplasma des Parasiten zeigt eine ziemlich gleichmäßige, sehr fein gekörnte Substanz, die natürlich als Protoplasma keine Kernfärbung annehmen kann, sondern dieselbe Färbung, wie das Protoplasma der Gewebszellen. Ich glaube beobachtet zu haben, daß bei manchen Parasiten im Ruhezustande dieses Protoplasma nach dem Kern zu in sehr feiner Streifung radiär angeordnet zu sein scheint (dies kann man nur mit sehr starken Vergrößerungen beobachten), jedoch nur dann, wenn dasselbe noch mit der Membran zusammenhängt. (Demonstration.)

Was den Kern betrifft, so mußte er, worauf ja hauptsächlich mein Beweis sich gründet, eine genaue Uebereinstimmung des Protozoenkerns im Ruhezustande zeigen. Es ist mir nun tatsächlich gelungen, bei mehreren Fällen Parasiten im Ruhezustande zu erhalten, bei denen sich der vorher beschriebene Bau und die Form des Kernes in seiner ganzen charakteristischen Eigenschaft aufs genaueste und frappanteste in Dauerpräparaten feststellen ließ. (Demonstration.) Man sieht auch hier bei diesem Parasiten die Chromatinsubstanz in einem Punkte zusammengeballt (Kernpunkt) und diesen Kernpunkt allseitig von einer Zone (Kernsaft, Grundsubstanz) umgeben, die ihrerseits wiederum in scharfer Umgrenzung von dem Protoplasma sich abhebt. Auffallend erscheint freilich nun, daß dieser Kern keine Kernmembran zeigt, sondern daß der den Kernpunkt umgebende Kernsaft (Grundsubstanz) direkt an das Protoplasma grenzt (so weit dieses sich wenigstens mit unseren heutigen technischen Hilfsmitteln und Vergrößerungen feststellen läßt). Wenn wir nun für dieses Fehlen der Kernmembran nach Analoga unter den einzelligen tierischen Parasiten suchen, so finden wir nicht nur in vereinzelten Fällen einen ähnlichen Bau des Kerns, vielmehr zeigt die ganze Klasse der Sporozoen bei genauer Untersuchung (mit vielleicht wenigen Ausnahmen) gleichfalls das interessante Phänomen, daß sie keine eigentliche Kernmembran besitzen; wenigstens bietet sich diese auffallende Tatsache bei fast allen im Gewebe vorkommenden Sporozoen dar. Diese für den Histologen eigentlich recht auffallende Tatsache ist von einer Anzahl Forschern nicht nur gänzlich übersehen worden, sondern hat sogar irrtümliche Angaben hervorgerufen, indem man die Zellmembran für eine Kernmembran hielt. Wenn man nämlich nicht sehr sorgfältig Präparate von Geweben anfertigt, in denen Sporo-

zoen vorkommen (z. B. Myxosporidien, Mikrosporidien u. a.), so erhält man natürlich auch unrichtige Bilder dieser Parasiten; ohne auf die verschiedenen Täuschungen hier eingehen zu wollen, möchte ich nur diejenigen hervorheben, die auch für unsere Parasiten von Bedeutung sein dürften; denn ohne die notwendige Sorgfalt der Fixation, der Einbettung und der Färbung bekommt man die sich im Gewebe vorfindenden Sporozoen besonders in ihrem Protoplasma entweder gar nicht oder nur sehr unvollkommen dargestellt. Nehmen wir nun einmal an, das Protoplasma, wie es hier in diesen Sporozoenzellen sich darstellt (Demonstration, Tafel) wäre nicht vorhanden, oder richtiger gesagt, in dem betreffenden Präparate nicht dargestellt, so bestände der tierische Parasit nur aus einem Punkte (Kernpunkt), einer diesen Kernpunkt umgebenden sehr großen Zone und der diese große Zone einschließenden Membran. Diese große Zone um den Kernpunkt existiert in Wirklichkeit gar nicht, da sie noch das Protoplasma bei richtiger Darstellung enthält. In der Annahme, daß auch alle Sporozoen eine Kernmembran besitzen, glaubte man nun — auch *Doflein* ist in diesen Irrtum verfallen — daß diese Membran, welche die eigentliche *Zellmembran* darstellt und die den ganzen Parasiten ja umgibt, nur seine *Kernmembran* wäre, indem man dann mit etwas Phantasie voraussetzte, daß das Protoplasma des Parasiten mit dem Protoplasma der Wirtszelle in irgend einer Weise verschmolzen ist. Diese Autoren, die in einen solchen Irrtum verfallen sind, haben einerseits außeracht gelassen, *daß alle tierischen Parasiten innerhalb des tierischen Gewebes eine Zellmembran besitzen*, die sie von dem Protoplasma der Wirtszellen abschließt, sie haben zweitens außeracht gelassen, daß die tierischen Gewebsparasiten (Sporozoen) innerhalb des Gewebes im allgemeinen *keine Kernmembran* besitzen, wie wir sie bei den anderen Klassen der Sporozoen kennen. *Auf diese Weise warf man Zellmembran und Kernmembran zusammen* und richtete eine außerordentliche Verwirrung an. Diese Verwirrung wurde um so größer, als solche im Gewebe sich vorfindendon Sporozoenzellen mit den Erregern der krankhaften Auswüchse des Kohls (Plasmodiophora brassicae) nun in einen Topf geworfen wurden!! Der Kern dieser Myxomyzeten hat nämlich in seiner Amöbenform denselben Bau wie alle Rhizopoden, d. h. einen Kernpunkt, einen infolge der Größe der Individuen ziemlich umfangreichen, den Kernpunkt umgebenden Kernsaft und drittens eine Kernmembran (Demonstration). Sie sehen hier an einem Präparate diesen Kern dieser Myxomyzeten in ihrer Amöbenform besonders gut dar-

gestellt; während aber nun das Plasma dieses Schleimpilzes infolge des in der Pflanzenzelle befindlichen Zellsaftes sich räumlich sehr ausdehnen kann, so daß das Protoplasma von Parasit und Wirtszelle sehr gut zu unterscheiden ist, pflegt sich eine Sporozoenzelle innerhalb eines tierischen Gewebes stets durch eine Zellmembran von der dichten Protaplasmasubstanz des Wirtes zu scheiden und besitzt keine eigentlich sichtbare Kernmembran. Man verwechselte daher die Kernmembran der Myxomyzeten mit der Zellmembran von Sporozoenzellen im tierischen Gewebe!

An und für sich freilich waren diese Erreger der Kohlhernie insofern von Interesse, als ihr Kern, da er wie alle Amöben den typisch beschriebenen Kern der Rhizopoden besitzt, sich besonders schön und anschaulich in den Schnitten des Kohls in seiner ganzen charakteristischen Beschaffenheit darstellen läßt (Demonstration). Nun ist mir von v. Prowazek der Einwand gemacht worden, daß meine Ansicht, daß die Sporozoen im allgemeinen keine Kernmembran besitzen, nicht richtig sei, weil die Myxosporidien eine Kernmembran haben; aber gerade hierauf habe ich hingewiesen, daß nämlich die Zellmembran der Myxosporidien irrtümlich für eine Kernmembran gehalten worden ist. Ich brauche auch nur an die zahlreichen Mikrosporidien, an die mit großer Sorgfalt dargestellten Malariaparasiten zu erinnern, die alle ohne Ausnahme niemals eine eigentliche Kernmembran besitzen. Und wenn ferner v. Prowazek behauptet, daß Schaudinn eine Kernmembran bei Cyclospora nachgewiesen hätte, so führe ich hier wörtlich die Worte von Schaudinn an. Schaudinn sagt nämlich ausdrücklich bei dieser Beschreibung, „daß die Kerngrenze bei diesen Coccidien durch eine Verdichtung des Chromatinnetzes gebildet worden ist", d. h. in anderen Worten, er konnte keine eigentliche Kernmembran fesstellen. Daß eine Abgrenzung des Kerns der Sporozoen von ihrem Protoplasma in irgend einer Weise statt hat, ist wohl anzunehmen, aber ich wiederhole nochmals, eine Kernmembran in der ausgebildeten Weise, wie die anderen Protozoenklassen, besitzen die einzelnen Ordnungen der Sporozoenklassen im allgemeinen nicht, oder vielmehr, sie sind mit unseren heutigen Untersuchungsmethoden und Vergrößerungen nicht nachweisbar! [9])

Wenn ich daher auf Grund dieses äußeren Merkmals dieses Baues des Kernes der Sporozoen den vorliegenden,

[9]) Ich möchte meine Ansicht, weshalb die Sporozoen keine deutliche und eigentliche Kernmembran besitzen, an dieser Stelle noch nicht aussprechen, sondern nur die Tatsache als solche feststellen!

in der Krebsgeschwulst von mir dargestellten tierischen Parasiten als zu der Klasse der Sporozoen gehörig von vornherein zu betrachten eine gewisse Grundlage hatte, so wurde mir diese Wahrscheinlichkeit zur ziemlichen Gewißheit durch eine Verfolgung des Entwicklungsganges dieses tierischen Parasiten, soweit er innerhalb des Gewebes zu verfolgen ist. Diese Entwicklung des Parasiten erklärt uns dann nicht nur die Stellung desselben in der Klasse der Sporozoen, sondern sie gibt uns auch im Verein mit der Lagerung in den Wirtszellen ein Verständnis und eine Aufklärung für alle diejenigen Tatsachen in der Pathologie der bösartigen Tumoren, welche die letzteren zu einer so gefürchteten Erkrankung des menschlichen und ich kann wohl sagen, auch des tierischen Körpers gestalten.

Bevor ich nur auf den Entwicklungsgang dieses Parasiten und seiner ursächlichen Beziehungen zu den Krebsgeschwülsten eingehe, halte ich es für notwendig, noch einiges denjenigen[10]) zu erwidern, die mir seit meiner ersten Veröffentlichung entgegengetreten sind und behauptet haben, daß der von mir gefundene und Ihnen hier demonstrierte Parasit keine tierische Zelle, sondern ein zufälliges Produkt sei, das, wie z. B. Nöske sich gekünstelt ausdrückt, „Vakuolen mit einer wechselnden Menge gerinnungsfähiger Substanz“ darstellt, während andere Autoren sie sogar für Degenerationsprodukte erklären. Nun habe ich nicht etwa allein, um gewissen Einwänden zu begegnen, sondern auch besonders aus dem Grunde, weil ich glaubte, daß zerfallendes Krebsgewebe niemals irgend welche Anhaltspunkte für die Aetiologie geben könnte (1. weil zufällige Befunde sich in ihm einstellen können, 2. weil ein tierischer Parasit, welcher nicht nur als Schmarotzer, sondern als Erreger angesprochen werden sollte, in seinem eigentlichen Zustande wohl nur in dem degenerationsfreien Gebiete anzutreffen war), meine Untersuchungen nur in ganz frischem Material angestellt, natürlich nur, soweit sich dieses mikroskopisch feststellen läßt. Ich habe mir nicht die Mühe verdrießen lassen, zur Gewinnung des ganzen vom lebenden Menschen wie vom Tier gewonnenen Materials stets persönlich bei der Operation zugegen zu sein, um sofort noch während der Operation das betreffende zu untersuchende Stück in die geeignete Fixationsflüssigkeit zu bringen, so daß eine Veränderung irgend welcher Art unmöglich eintreten konnte.

Infolge dieser sorgsamen Fixation noch nicht zerfallener Krebsgeschwülste war nun von vornherein eine Verwechslung

---

[10]) Vergl. meine Entgegnung gegen O. Hertwig, Marchand, Lubarsch in der Deutsch. med. Wochenschr., 1903, Nr. 4, und meine Abhandlung S. 113, 167 und 202.

mit irgend welchen Degenerationsprodukten oder post operationem entstandenen Zufälligkeiten von vornherein ausgeschlossen.

Ist nun schon die Auslegung dieser Ihnen hier demonstrierten tierischen Parasiten als „Vakuolen, die auf verschiedene Weise" (Vergleich O. Hertwig, Marchand) entstanden sein sollen, von vornherein als eine unmögliche zu bezeichnen — denn niemals kann eine Vakuole, welcher Art sie auch sei, diesen typisch beschriebenen Bau eines Sporozoen erhalten — so heißt es doch geradezu ein Possenspiel in der Wissenschaft aufführen, wenn neuerdings versucht worden ist, durch Injektinn von Plazentarzellen, Sarzine, Leberzellen etc. alle möglichen Zellformen hervorzubringen, was dann beweisen soll, daß diese hier von mir Ihnen demonstrierten Sporozoen keine tierischen Organismen sein sollen! Es sind ja freilich bisher, wie ich schon mehrfach hervorhob, von einer Anzahl Autoren (Soudakewitsch, Foa, Walker und Ruffer, Ruffer und Plimmer, Sawtschenko u. a.) verschiedene in den bösartigen Geschwülsten vorkommende Zellen beschrieben worden, (ja schon Langhans hat derartige Zellen als auffällig hervorgehoben), die wohl den Eindruck von znfällig entstandenen Produkten hervorrufen müssen; denn alle dieser Zellen, die man als alle möglichen Protozoen und Hefezellen ansprach, enthielten nichts, was auch nur das geringste charakteristische Moment für ihre tierische oder pflanzliche Natur ergeben hätte; ja es ist von Interesse zu sehen, in welcher Weise die Ergründung der Ursachen der Krebsgeschwülste angestellt worden ist, indem Plimmer z. B. in einer Veröffentlichung mitteilte, daß gewisse Zellen, die er innerhalb des Gewebes gesehen hätte und die er für die Erreger der Krebsgeschwulst hielt, als Protozoen ansprach, und dann in einer weiteren Arbeit andere aus der Krebsgeschwulst gezüchtete Zellen (!), die er gleichfalls in ätiologischer Beziehung zu dem Karzinom brachte, für Hefezellen hielt. Es war daher nicht zu verwundern, wenn v. Hansemann seine Ansichten gegen derartige Publikationen offen aussprach und meinte, „es mache fast den Eindruck, als wolle jeder, was ihm nur auffällig an einer Geschwulst erscheint, schnell publizieren, damit er nur auch dabei gewesen ist, wenn der Krebserreger wirklich gefunden wird."

Wenn jedoch auch nach meinen Veröffentlichungen versucht wird, die von mir beschriebenen und demonstrierten Parasiten als zufällige Befunde hinzustellen, so ist mir noch nicht ein einziger Einwand entgegengehalten worden, der angesichts der mitgeteilten Tatsachen zu Recht bestände. Ja, unter allen Angriffen gegen mich habe ich überhaupt

nur eine einzige Veröffentlichung gefunden, in der wenigstens zwei Gründe angeführt werden, die — ihre Richtigkeit vorausgesetzt — meine Behauptungen vielleicht wankend gemacht hätten. Marschand hat mir nämlich entgegengehalten, erstens daß meine Ansicht, daß die Mehrzahl der Protozoen den beschriebenen Bau des Kernes besäßen nicht richtig wäre und zweitens, daß wenn dies auch der Fall wäre, das Protoplasma des Parasiten doch nicht dargestellt wäre. Den ersten Irrtum Marchands brauche ich wohl nicht mehr zu widerlegen und der zweite Irrtum Marchands besteht (diese irrtümliche Ansicht teilt Marchand auch mit anderen Autoren, Doflein etc.) hauptsächlich darin, daß Marchand Kernmembran und Zellmembran verwechselt hat; denn selbstverständlich füllt den ganzen Inhalt des durch die Zellmembran abgegrenzten Parasiten das Protoplasma aus — abgesehen von dem Kern (Kernpunkt) —.

Und wenn noch neuerdings von pathologischer Seite versucht wird, durch Injektion von Leberzellen etc. Verdauungsvakuolen hervorzurufen, d. h. also glauben zu machen, daß durch solche Einspritzungen in das Gewebe der Bau tierischer Gewebsparasiten hervorgerufen werden kann (!), so muß ich es mir versagen, auf die auf solche Beweise basierenden Entgegnungen irgendwie einzugehen. Autoren wie Aschhoff[11]) und Spirlas müßten doch erst einmal genau den Bau der einzelnen Protozoenklassen und Ordnungen prüfen, bevor sie durch derartige merkwürdige Experimente (!) alle möglichen Zellformen ohne Unterscheidung durcheinanderwerfen wollen.

C. Die Entwicklung des Histosporidium carcinomatosum.

Was nun die Entwicklung des Erregers der Krebsgeschwülste betrifft, so kann man dieselbe einteilen in:

1. den Entwicklungsgang innerhalb des menschlichen bezw. tierischen Körpers;

2. den Entwicklungsgang außerhalb des menschlichen bezw. tierischen Körpers.

Wir wissen nun, daß alle Sporozoen, weshalb sie ja auch zu einer Klasse vereinigt worden sind, sich dadurch auszeichnen, daß die Vertreter dieser Klasse Sporen bilden, mittels deren sie ihre Nachkommenschaft erzeugen, aber wir wissen auch, daß dies nicht die einzige Art der Ent-

[11]) Im vorjährigen (74.) Kongreß für Naturforscher und Aerzte erklärte Aschhoff gelegentlich einer Demonstration meiner Präparate ausdrücklich, daß er keine eigenen Untersuchungen (!) bisher über Protozoen angestellt hätte; trotzdem hält Aschhoff sich für berechtigt, durch derartige Experimente (!) den Fortschritten in der Wissenschaft auf diesem Gebiete entgegenzutreten.

wicklung der Sporozoen ist, sondern daß sie wohl alle eine doppelte Art in ihrer Entwicklung zur Schau tragen, nämlich

a) eine einfache Teilung (multiplikative Fortpflanzung);

b) die Sporenbildung.

1. Entwicklung des Parasiten innerhalb des menschlichen bezw. tierischen Körpers.

a) Einfache Teilung.

Die einfache Teilung, die Doflein mit dem Namen der multiplikativen Fortpflanzung bezeichnet hat, weil durch sie eine Autoinfektion des Wirtes statthat, ist diejenige Art der Vermehrung, welche stets innerhalb des tierischen Körpers vor sich geht, und welche als die ursprüngliche oder eigentliche Fortpflanzung bezeichnet werden muß. Die Art und Weise dieser multiplikativen Fortpflanzung der einzelnen Ordnungen und Gattungen der Sporozoen ist nicht eine gleiche. Das Gemeinsame besteht nur darin, daß die einzelnen Zellen dadurch, daß der Kern, sei es nach vorausgegangener Auflösung, sei es ohne eine solche, eine Anzahl Tochterkerne produziert, die ihrerseits die Kerne der Tochterindividuen darstellen. Ohne mich hier auf diese einzelnen, noch sehr wenig erforschten Teilungsarten der Kerne der verschiedenen Sporozoen (Labbé, Schaudinn u. a.) einzulassen, möchte ich angeben, in welcher Weise die Vermehrung unseres Sporozoons bei der multiplikativen Fortpflanzung zutage tritt. Wenn man durch eifriges Forschen und Suchen eine Anzahl Präparate einer frischen Krebsgeschwulst durchsieht, die in sorgfältigster Weise hergestellt sind, so hat man Gelegenheit die Aufeinanderfolge von Zellenbilder zu beobachten, die sich in folgender Weise darstellen. In einigen Parasitenzellen sieht man eine deutliche Einschnürung des Kernpunktes, die denselben in zwei Hälften zu teilen scheint. Das Volumen des Kernpunktes scheint sich in diesem Fall ein wenig vermehrt, jedoch bisher die den Kernpunkt ausmachende Chromatinsubstanz in keiner Weise eine Veränderung erlitten zu haben. Zwischen dem sich in die Länge ziehenden Kern kann man dann wieder an anderen Zellen eine dünne Stelle auftreten sehen, die dem Kern ein mehr eingeschnürtes, als hantelförmiges Aussehen verleiht.

In anderen Gesichtsfeldern kann man dann eine Einschnürung der Zellmembran beobachten, in noch anderen sieht man zwei Individuen so aneinander gelagert, daß sie einen Teil der Membran, welcher an dieser Seite etwas abgeflacht ist, gemeinsam besitzen, während zwei andere Zellen auch bereits diesen etwas abgeflachten Teil der Zellmembran in wenn auch nur mit starker Vergrößerung

erkennbarer Weise bereits getrennt erscheinen lassen können. Beide Individuen besitzen dann ungefähr im Zentrum ihrer Zellen je einen Kernpunkt und sehr geringes Protoplasma. Aus jeder oder auch nur einer der beiden Tochterzellen sehen wir 2 Zellen entstehen, so daß eine Anzahl paariger oder unpaariger Individuen sichtbar werden, die sämtlich dem Aussehen der Mutterzellen (wenn auch in bedeutend kleinerem Maße) entsprechen (Demonstration). Derartige kleine, durch Teilung der ursprünglichen Zellparasiten entstandene Individuen zeigen daher denselben Bau, wie die Mutterzellen in verkleinertem Maßstabe. (Demonstr.) Sie haben einen kleinen Kernpunkt, eine Zellmembran und ein sehr geringes Protoplasma, das von dem Kernpunkt durch eine Zone (Kernsaft) getrennt ist. (Fig. 4.*)

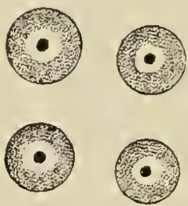


Fig. 4. (Leitz, Immersion, Ocular 8).

Diese kleinen Zellformen finden wir nun bereits von Soudakewitsch, Foa, Walker und Ruffer und Plimmer dargestellt, u. zw. in der Weise, daß nur der Kernpunkt und die Zellmembran zur Anschauung gebracht ist. Eine Erklärung des merkwürdigen Baues dieser kleinen unrichtig dargestellten Zellformen konnten begreiflicherweise diese Autoren jedoch nicht bringen. Daß gerade diese kleinen Zellformen des Hist. carc. schon häufiger auch von anderen Untersuchern beobachtet sind (Kürsteiner u. a.), welche freilich vielfach nicht einmal ein Zellmembran dargestellt haben, hat wohl darin seinen Grund, daß der Kernpunkt der jungen Zellparasiten den Farbstoff etwas leichter annimmt, wie der der älteren Individuen (vergl. auch Stroebe).

Ein übersichtliches Bild der Kernteilung des Histosporidiums carc. und somit seiner Vermehrung durch einfache Teilung wird stets zu finden sein, wenn der Zufall einem Untersucher eine Krebsgeschwulst in die Hände gibt, innerhalb welcher gerade eine größere Anzahl Kernteilungen beobachtet werden kann. Ich weise immer darauf hin, daß wir vorläufig bei unseren Untersuchungen über die Geschwülste sehr auf das Material angewiesen sind und nicht nach Belieben unsere Untersuchungen anstellen können.

*

*) Die jungen Parasitenformen liegen im Präparat dicht nebeneinander.

b) Sporenbildung.

Während nun nach der vorher angegebenen Einteilung, wonach die Entwicklung des Parasiten einerseits innerhalb, andererseits außerhalb des menschlichen bezw. tierischen Körpers verläuft, diese einfache Teilung (multiplikative Fortpflanzung) stets innerhalb des eigentlichen Gewebes verläuft, spielt sich die zweite Art der Fortpflanzung, die Sporenbildung, zum Teil innerhalb des menschlichen bezw. tierischen Körpers, zum Teil außerhalb desselben ab. Nun ist es ja eine bekannte Tatsache, daß die Sporozoen gerade durch die Bildung der Sporen oder richtiger gesagt, infolge derselben imstande sind, von einem Organismus aus den anderen (einen zweiten) zu befallen; ja es ist durch die ausgezeichneten Untersuchungen speziell in neuerer Zeit von Grassi, Schaudinn u. a. einwandsfrei festgestellt, daß diese Sporenbildung bei manchen Parasiten erst in einem zweiten, von dem ersten Wirt gänzlich verschiedenartigen Wirte vor sich gehen muß, bevor wieder eine neue Infektion in dem ersteren Wirte (gleichartiger Individuen) statthaben kann. Die Entwicklung der Sporenformen bietet aber außerdem noch ein besonderes biologisches Interesse, indem dieselbe bei den Sporozoen in zweierlei Weise vor sich gehen und zwar bei einer Anzahl einmal dadurch, daß aus der Konjugation zweier ungleicher (oder paariger, isogame Konjugation) Individuen erst dasjenige Individuum entsteht, welches die weitere Sporenbildung in sich schließt. Infolge dieser Art der Sporenbildung, welcher also eine geschlechtliche Vereinigung zweier Individuen vorausgeht, hat man dann die Sporozoen in zwei Unterklassen geteilt, u. zw. in die Telosporidien und in die Neosporidien, denn die Neosporidien zeigen im Gegensatz zu dieser Sporenbildung das auffällige Moment, daß sie Sporen ohne vorherige geschlechtliche Vereinigung zweier Individuen bilden. Ob die Sporenbildung der Neosporidien eine Art „innerer Knospung" darstellt, mag hier unerörtert bleiben. Unter diese Neosporidien, zu welchen die Myxosporidien (z. B. die Erreger der Pockenkrankheit der Karpfen), Mikrosporidien (z. B. die Erreger der Seidenraupenkrankheit), die Sarkosporidien, die in den Muskelzellen vorkommen, u. a. gehören, muß man nun auch unsere Parasiten rechnen, da auch das Histosporidium carc. seine Sporen ohne irgend eine vorhergehende Vereinigung zweier Individuen sei es gleicher, sei es ungleicher Art, bildet. Ich habe demnach diese Neosporidien, die wohl mit ähnlichen als Erreger des Sarkoms zu bezeichnenden Parasiten (und

vielleicht noch mit anderen?) denselben Entwicklungsgang gemeinsam haben dürften, geglaubt zu einer Gruppe vereinigen zu können und ihnen den Namen „Histo"-Sporidien gegeben, weil, wie wir noch sehen werden, diese Sporozoen in besonderer Weise an das von ihnen befallene „Gewebe" gebunden sind. Daß ich dann den Erreger der Krebsgeschwülste als „Histosporidium carcinomatosum" bezeichnet habe, bedarf wohl keiner besonderen Erklärung; in ähnlicher Weise dürfte wohl der Erreger der Sarkome als „Histosporidium sarcomatosum" bezeichnet werden können.

Die Sporenbildung unserer Parasiten geht nun, so weit sie innerhalb des Gewebes abläuft, in der Weise vor sich, daß genau wie bei allen Neosporidien ohne vorhergehende Konjugation zweier Individuen durch irgend einen innerhalb des Individuums sich abspielenden Prozeß (innere Knospung? Doflein) eine Umwandlung der Zelle erfolgt, welche wir bei den Neosporidien als Pansporoblasten bezeichnen.

Die Umwandlung der Histosporidiumzelle zu einem Pansporoblasten, oder richtiger gesagt, zu einem Sporoblasten geht Hand in Hand mit der Bildung zweier auffallender Merkmale, die sich in analoger Weise auch bei anderen Sporozoen vorfinden. Einmal sieht man die Membran des Parasiten eine außerordentliche Dicke annehmen und zweitens treten in den Zellen durch Umwandlung des Kerns und Protoplasmas sogen. Kugeln auf, wie sie gleichfalls bei der Sporenbildung vieler Neosporidien erscheinen. In einzelnen Parasitenzellen des Histospor. carc. sehen wir nämlich den Inhalt der Zellen von der Zellmembram zurückgezogen (Demonstration). Allmählich schreitet nun diese Zurückziehung der Protoplasmasubstanz vor der verdickten Zellmembran so weit vor, daß der den Kernpunkt umgebende Kernsaft kaum noch unterscheidbar ist. Nun sieht man, während das Plasma immer heller und durchsichtiger wird, allmählich eine Lockerung der Chromatinsubstanz des ursprünglich homogenen Kernpunkts eintreten. Es scheint, als wenn der Kernpunkt hier außerordentlich an Volumen zunimmt. In dieser Weise ist das Entstehen der Pansporoblasten, soweit es innerhalb des Gewebes abläuft, zu verfolgen. Der Unterschied zwischen der Pansporoblastenbildung der Gewebsparasiten der Geschwülste des Menschen mit den bekannten des tierischen Körpers würde darin bestehen, daß eine Parasitenzelle beim Menschen selbst sich zu einem Pansporoblasten umwandelt, während die bekannten größeren Zellparasiten des tierischen Körpers nach den bisherigen Angaben mehrere Pansporoblasten bilden. Bei dieser Pan-

sporoblastenbildung des Histosporidium carc. umgibt sich dasselbe, wie bereits bemerkt, mit einer noch stärkeren Membran, so daß die ursprünglich schon starke Membran dieser Organismen an Umfang noch zunimmt.

Diese Pansporoblasten, oder richtiger gesagt, ein solcher Pansporoblast (aus einer Parasitenzelle entsteht nur ein Pansporoblast) bietet selbst für oberflächliche mikroskopische Untersuchungen bereits ein so außerordentlich charakteristisches Bild dar, daß sie allen den Autoren, die ich vorher genannt habe (Soudakewitsch, Foa, Walker und Ruffer, Ruffer und Plimmer, Sawtschenko u. a.) besonders aufgefallen sind. Aber überhaupt gibt es wohl. wie ich gleichfalls mitteilte, kaum einen Pathologen, der diese Pansporoblasten nicht bereits in den Krebsgeschwülsten gesehen haben dürfte. Denn sie stellen sich dar als bestehend:

a) aus einer dicken Kontur;

b) aus einem innerhalb dieser Kontur färbbaren Körper, der infolge der ursprünglichen Zurückziehung des Protoplasma von der Zellmembran (und dessen Verschmelzung mit dem Kernpunkte?) von der Membran selbst durch einen freien Raum getrennt ist.

Dieser innerhalb einer dicken Kontur gelegene Körper, der sich infolge der Zunahme des Volumens der Chromatinsubstanz, die einhergeht mit einer Lockerung des kompakten Kernpunktes leicht färben läßt, darf nicht (zusammen mit der sie umgebenden Membran) mit dem ursprünglichen Bau des Zellparasiten verwechselt werden!!

2. Entwicklung des Parasiten außerhalb des menschlichen bezw. tierischen Körpers.

Die weitere Entwicklung dieser Pansporoblasten, oder richtiger gesagt, Sporoblasten geht nun außerhalb des tierischen Körpers vor sich. Sie ist es, welche dann die Infektion neuer Individuen verursacht. Wenn ich dieses, ich kann wohl sagen, mit ziemlicher Gewißheit hier ausspreche, so bin ich hiezu deswegen berechtigt, weil eine andere Entwicklung der Sporen nach unseren heutigen Kenntnissen wohl als eine unmögliche erscheint. Es ist aber für uns von großem Interesse, daß das bisherige uns bekannte klinische Bild des Karzinoms, wie seine Uebertragung bezw. Infektion, ihre aufklärende Begründung in dieser Art der Entwicklung unseres Parasiten findet. Denn so ist es zu erklären, daß noch niemals die Hand eines Chirurgen sich an einem Krebstumor infiziert hat, zu erklären, daß eine

direkte Ansteckung irgend jemandes, der mit einer Krebsgeschwulst zufällig in Berührung gekommen ist, bisher nicht bekannt sein dürfte. Die Fälle von „Ansteckung“ von Oberlippe und Unterlippe desselben Individuums und ähnliche Fälle dürfen hiemit nicht verwechselt werden. Es muß nämlich im allgemeinen die Entwicklung dieses Sporozoon, wie bei vielen Sporozoen, erst abgelaufen sein, bevor eine Neuinfektion eines Individuums statthat; wenn also die Sporenbildung innerhalb des menschlichen und tierischen Gewebes nur bis zu einem gewissen Grade verläuft, so muß dieselbe erst außerhalb des tierischen Gewebes ihren Abschluß erhalten, damit dann durch die reifen Sporen eine Neuinfektion statthaben kann. Auf diese Weise erklärt sich auch, daß jemand, der längere Zeit mit Krebskranken zusammengewesen ist, nach einer gewissen Zeit gleichfalls eine Krebsgeschwulst acquirieren kann, denn der Sporoblast, der auf irgend eine Weise in die Außenwelt gelangt ist, vollendet hier seine Entwicklung und befällt dann bei günstiger Gelegenheit das neue Individuum; daß somit das Zusammensein von Individuen mit krebskranken Menschen, besonders das intimere Zusammensein eine Möglichkeit für eine Infektion in sich schließt, eine Möglichkeit, die um so wahrscheinlicher ist, je größer die Disposition bei dem noch nicht erkrankten Individuum vorhanden ist, bedarf wohl hienach keiner weiteren Auseinandersetzung. Eine direkte Ansteckung ist jedoch, ich wiederhole es, durch Berührung eines Krebskranken, der Geschwulst selbst etc. hienach wohl kaum anzunehmen.

3. Degenerationsformen des Parasiten innerhalb des Gewebes.

Es bleibt noch übrig, nach dieser Schilderung der eigentlichen Entwicklung des Parasiten (d.h. seiner einfachen Teilung innerhalb des Gewebes und seiner Sporenbildung, so weit letztere innerhalb des Gewebes abläuft) noch auf andere Formen des Parasiten einzugehen, wie sie uns schon aus der pathologischen Histologie der Tumoren bekannt sein dürften und die ich als Degenerationsformen des Parasiten bezeichnen möchte. Diese Degenerationsformen können sich nun in mannigfacher Art im Gewebe darbieten.

Und es ist wiederum für die Auffassung derjenigen, die gegen die parasitäre Aetiologie der bösartigen Ge-

schwülste zu Felde gezogen sind, von besonderer Bedeutung, daß die degenerativen Formen der Gewebsparasiten (vieler Myxosporidien, Coccidien u. a.) diesen Autoren ebenso unbekannt sind, wie das Vorkommen der Gewebsparasiten selbst.

Es ist ja bekannt, daß bei fortschreitendem Wachstum der Krebsgeschwulst eine Degeneration des Gewebes eintritt; wir wissen nämlich, daß eine außerordentliche Vermehrung der Zellen meist eine Schwächung der Mutterzellen zur Folge hat; und so ist das Eintreten der Degeneration in Krebsgewebe wohl natürlich, da zu dieser Schwächung der Mutterzellen infolge ihrer außerordentlichen und außergewöhnlichen Vermehrung noch die Wirkung, die das Histosporidium carc. ständig auf das Epithelgewebe ausübt, hinzutritt, so daß schließlich eine Degeneration hervorgerufen wird. Daß nach dieser Degeneration des Gewebes auch ein Zerfall der Parasiten eintritt, sei es, daß die Veränderung des Gewebes infolge seiner Degeneration dem Parasiten nicht mehr genügt, sei es, daß die den Parasiten stets bekämpfenden Gewebszellen (durch ihre Funktionsänderung) mit diesen Zerfall bedingen, geht aus zahlreichen Untersuchungen hervor. (Nach einer solchen Degeneration des Gewebes wird dem Eintreten von Bakterien kein Halt mehr entgegengestellt.)

Auf diese Weise sehen wir nun z. B. in Darmkrebsen in den gänzlich degenerierten Teilen der Geschwulst eine Anzahl Vakuolen (die eine scharfe, dicke Kontur haben) ohne jeden Inhalt; die größere Zahl derselben läßt wohl darauf schließen, daß wir ähnlich wie bei anderen Sporozoen auch hier Degenerationsformen von Parasiten vor uns haben. Es würde zu weit führen und auch wohl mit besonderer Schwierigkeit verknüpft sein, wollte ich noch andere Formen solcher degenerierter Parasiten hier beschreiben, da jeder, der eine Krebsgeschwulst genau histologisch untersucht, so viel verschiedene Degenerationsformen von den Zellen der Geschwulst selbst antrifft, daß die Trennung der letzteren von denen der Parasiten vielfach eine unmögliche ist. Freilich gibt die genaue Uebereinstimmung vieler degenerierter Parasitenformen in der Krebsgeschwulst mit denen anderer Sporozoen im Gewebe (vergl. meine Abhandlung) wohl die Berechtigung, z. B. gerade diese, gar keinen Inhalt darbietenden Vakuolen, die eine starke, scharfe Kontur besitzen, als solche hinzustellen. Jedoch ist bei der diagnostischen Beurteilung solcher degenerierter Parasitenzellen eine außerordentliche Vorsicht am Platze. Denn die Karhyorhexis der Kerne und die in Form von Einschlüssen der Gewebszellen sich darbietenden Degenerationsprodukte haben schon zu sehr erheblichen Verwechslungen Anlaß gegeben. Es ist daher, da infolge solcher Degenerationsvorgänge auch

das Histospor. carc. im zerfallenen Gewebe wohl nur in seltenen Fällen angetroffen und in seinem eigentlichen Bau dargestellt werden kann, anzuraten, die Untersuchungen über den Bau und die Entwicklung des Erregers der Krebsgeschwülste in möglichst degenerationsfreien Gebiet anzustellen.

4. Weitere Veränderungen des Parasiten im Gewebe (bei den Krebsgeschwülsten der Haut).

Eine andere Form des Parasiten, wie wir ihn gleichfalls im Gewebe antreffen, und die ich nicht als Degenerationsform bezeichnen möchte, hat schon lange die Aufmerksamkeit der Pathologen und Histologen hervorgerufen und interessanterweise auch schon bei einigen Forschern, die mit der Aetiologie der Krebsgeschwülste sich beschäftigt haben, eine Rolle gespielt. Diese Form stellen die sog. Krebsperlen in den Hautgeschwülsten dar. Wir wissen nämlich, daß in dem Gewebe der Haut und auch der Schleimhaut konzentrisch geschichtete, verkornte Gebilde vorkommen, die, so weit aus den bisherigen Untersuchungen zu schließen ist, als ein gechichtetes Konglomerat von Bindegewebszellen und Leukozyten bezeichnet werden mußten, da in ihnen gewöhnliche Gewebszellen und Gewebszellkerne sich fanden. Man hatte freilich schon früher geglaubt, daß diese Krebsperlen irgend welche Parasiten darstellen; diese Ansicht ist von einzelnen Pathalogen, besonders von Rindfleisch, und mit Recht, angegriffen worden, denn v. Rindfleisch wies nach, daß durch partielle Verhornungsprozesse parasitenartige Bilder entstehen. Daß nach der Verhornung, zu welcher noch hyaline und fettige Entartung hinzutritt, solche Gebilde irgend welche Parasiten vorstellen oder noch in sich bergen, war freilich eine phantasievolle und von Rindfleisch mit Recht zurückgewiesene Annahme.

Durch einen glücklichen Befund bin ich nun in der Lage, hier mitteilen zu können, daß diese Krebsperlen (Hornperlen) jedoch ursprünglich tatsächlich Parasiten darstellen oder richtiger gesagt enthalten; aber freilich in ganz anderer Form und Entwicklungsart, als man bisher geglaubt hat. Nachdem ich nämlich meine Studien an den Drüsenkrebsen vollendet hatte (es ist mir unter anderem der Einwurf gemacht worden, daß die von mir beschriebenen Parasiten sich nur in Drüsenkrebsen finden!), wandte ich meine Untersuchungen den Hautkrebsen und Schleimhautkrebsen zu. Als Material für die Hautkrebse wählte ich mir die mit Pflasterepithel bekleideten Schleimhäute (Zunge, Lippe etc.) aus (denn auch in diesen entstehen bekanntlich verhornende Plattenepithelkrebse) und von

liesen speziell den Lippenkrebs. Denn gerade solche mit Pflasterepithel gekleideten Schleimhäute, speziell der Lippenkrebs, eignen sich zum Studium derartiger Forschungen außerordentlich, einmal weil sie in möglichst frühem Entstehen bemerkt werden, und zweitens weil infolge der Zartheit der Schleimhaut der Uebergang des kranken Gewebes in das gesunde, d. h. das eigentliche Umsichgreifen der Geschwulst genau festzustellen ist. Durch die Liebenswürdigkeit des Herrn Prof. L a s s a r und seines Assistenten, des Herrn Dr. B e c k e r, wurde ich in die Lage versetzt, eine genaue Untersuchung der erkrankten Stelle der Haut da anzustellen, von wo aus die Ausbreitung des Krebses sich kund gab. (Durch geringe Infiltration der Umgebung, die bei der zarten Schleimhau t sich äußerlich ohneweiters kundgibt, ist diese Stelle beim Lippenkrebs genau zu eruieren.) Die auf meinen Wunsch an dieser Stelle exstirpierten Stücke (es handelte sich um Probeexzisionen) wurden wiederum, wie ich das stets tue, sofort in die danebenstehende Fixationsflüssigkeit geworfen und mit der gleichen Vorsicht der Einbettung, Färbung etc. zur Darstellung gebracht.[12]) In interessanter und auffallender Weise konnte ich, abgesehen von dem Befunde derselben Sporozoenformen, wie ich sie bereits beschrieben habe, eine Veränderung unseres Parasiten feststellen. In vielen Präparaten sah ich nämlich ein bis zwei Membranen in nicht immer genau konzentrischer Lage um den Parasiten, in anderen Zellen vier bis fünf, ja manche Parasiten sind zu zweien durch verschiedene solcher mehr oder minder konzentrische, zwiebelschalenartige

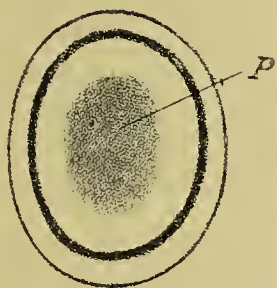


Fig. 5

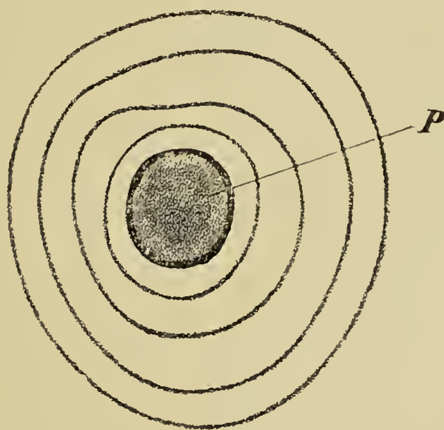


Fig. 6

L e i t z, Immersion Ocular 2. — *P* = Parasit.

Schichten eingeschlossen. Den Beweis für meine Behauptung, daß es sich bei den Hautkrebsen bei Bildung dieser Zellen, die in späteren Stadien die K r e b s p e r l e n darstellen, um nichts anderes als um eine ursprüngliche Einschließung und Einkapselung des Histosp. carc. von Seite der Wirtszellen handelt, kann ich durch folgende Tatsachen erbringen. (Fig. 5 u. 6.)

Erstens enthalten diese eingeschlossenen Zellen niemals irgend einen Gewebszellkern; trotz schärfster, genauester und verschiedenartigster Färbung konnte ich zunächst niemals eine Gewebszelle innerhalb dieser durch zwei oder mehr Schichten eingeschlossenen Zelle erblicken; vielmehr zeigt uns die, ich muß wohl sagen, fast negative Färbung des Bildes innerhalb dieser konzentrischen Schichten, die nur eine Andeutung des Parasiten zuläßt, mit ziemlicher Sicherheit, daß es sich hier tatsächlich um eine Form der Parasitenzelle handelt, die nach einer derartigen Einschließung in ihrem Inhalt nicht mehr darstellbar ist.

Als zweiten Beweis dieser meiner Behauptung möchte ich folgende, bisher unbekannte Tatsache anführen. Wenn man nämlich die Schnitte von Darmzysten von Kaninchen, die mit Coccidienzellen angefüllt sind, sorgfältig anfertigt und durchsieht, so findet man bei diesen Präparaten genau dieselbe Tatsache! Wir sehen nämlich um die Coccidienzelle, die gleichfalls keine Färbung angenomen hat, einige oder eine Anzahl konzentrischer Schichten, durch welche der Wirt den Parasiten vollständig einzuschließen scheint. Die durch eine Anzahl konzentrischer Schichten eingeschlossene Parasitenzelle ist dann auch hier in vielen Fällen kaum sichtbar und niemals zu färben. Ich habe mir erlaubt, Ihnen hier ein Präparat aufzustellen. Diese äußerliche Uebereinstimmung der Einschließung oder Einkapselung eines bekannten Parasiten in einem tierischen Körper mit dem bisher unbekannten Parasiten der Krebsgeschwülste erscheint so auffällig, daß ich jeden weiteren Kommentar für überflüssig halte. Hier wie dort erweist sich die Färbung trotz intensiver Tinktion des Parasiten selbst als unmöglich und hier wie dort haben wir die gleiche Erscheinung in der Histologie des Gewebes, d. h. eine Einschließung oder Einkapselung des Parasiten durch eine Anzahl mehr oder weniger konzentrischer Schichten von Seite des Wirtes. (Demonstration). Ich möchte hiebei ausdrücklich betonen, daß unser Parasit nur insofern einen Vergleich mit Coccidium coniculi zuläßt, als zwei Sporozoen, die innerhalb eines Gewebes vorkommen, überhaupt miteinander verglichen werden können. Es liegt mir völlig fern, in ihrer Entwicklung oder Wirkung sonst irgend eine Zusammengehörigkeit suchen zu wollen.

Ist nun der Parasit nach oder richtiger gesagt infolge dieser Einschließung (Einkapselung) von Seite des Wirtes zugrunde gegangen, so treten allmählich Verhornungsprozesse auf, die sich auch nur partiell einstellen können. Hiezu ge-

ellt sich dann noch hyaline und fettige Degeneration, so daß dann diese noch durch Hinzutreten von Bindegewebszellen, Leukozyten etc. ein mannigfaches Bild gewährenden Leukozyten etc. sich ein mannigfaches Bild gewährenden „Krebsperlen“ niemals den Eindruck wirklicher Parasiten hervorrufen könnten (v. *Rindfleisch*). In ihrem ersten Stadium jedoch stellen diese „Krebsperlen“ nichts anderes als die von dem Gewebe des Wirtes durch einige oder eine Anzahl Schichten eingeschlossener Parasiten dar! (Fig. 5 u. 6.)

D. Wirkung des Histosporidium carc. auf die Epithelzelle.

Wenn ich mich nun nach dieser Schilderung der Entwicklung des Histosporidium carc., so weit dieselbe innerhalb des Gewebes des menschlichen bezw. tierischen Körpers abläuft und zu verfolgen ist, zu seiner Wirkung wende, so ist es naturgemäß, daß die Wirkung dieses Parasiten alle diejenigen Tatsachen uns erklären muß, welche die Pathologie der Tumoren ausmacht. Wenn *Paltauf* in seinem Referat über meine Abhandlung sagt, daß bei allen Arbeiten, welche die parasitäre Natur des Krebses dartun sollen, „der klinisch-pathologische Teil nur ein Mäntelchen bildet, das zu kurz ist, um die Blößen zu decken, an welchen die Hypothese leidet“, und wenn *Paltauf* mit dieser Bemerkung, was ich wol schließen muß, auch den Inhalt meiner Abhandlung meint, so möchte ich statt einer Antwort auf diese Aeußerung meine Ansichten über die Wirkung des Erregers der bösartigen Geschwülste hier vortragen, um jedem Gelegenheit zu geben, diese Folgerungen, die ich auf Grund meiner sorgfältigsten Untersuchungen und positiven Resultate gezogen habe, auf ihre Richtigkeit hin prüfen zu können. Daß *Paltauf* übrigens sagt, ich hätte einen klinisch-pathologischen Teil geschrieben, ist nicht zutreffend, denn ich habe in meiner Abhandlung ausdrücklich fast nur den anatomischen Teil der Pathologie der Krebsgeschwülste behandelt.

Die Wirkung des Histosporidium carcinomatosum auf das Epithelgewebe bezw. die Epithelzellen läßt sich in zwei Teile scheiden. Einmal in die Wirkung des Parasiten beim Eindringen in das Gewebe, zweitens in die eigentliche Wirkung des Parasiten auf die Epithelzelle, wodurch das Wachstum der Geschwulst, die Differenzierung ihrer Zellen und die Entstehung der Metastasen hervorgerufen werden.

---

*) Die Untersuchungsmethoden habe ich bis auf das kleinste in meiner Abhandlung (S. 205—214) angegeben.

Ueber das Eindringen des Histosporidium carc. können und werden wir uns auch stets nur durch Erklärungen ohne Befunde Aufschluß geben müssen, da überhaupt das Eindringen der Gewebsparasiten in das Gewebe im allgemeinen nicht verfolgt werden kann. Da aber schon lang bekannte anatomische Befunde für die Art des Eindringens unseres Parasiten einen genügenden Aufschluß geben, so möchte ich kurz hier darauf eingehen. Es ist eine allgemein bekannte Tatsache, daß beim Eindringen jedes einzigen Fremdkörpers in das Körpergewebe, sei es eines Bakteriums, sei es eines Körpers nicht mikroparasitärer Natur, eine Reaktion im Gewebe hervorgerufen wird, die wir als „entzündliche Infiltration" bezeichnen. Man hat nun früher behauptet, daß eine bösartige Geschwulst schon deshalb niemals parasitärer Natur sein könne, da ja jedes Eindringen eines Fremdkörpers stets eine entzündliche Infiltration hervorruft. Es ist besonders das Verdienst von Klebs und Ribbert, darauf aufmerksam gemacht zu haben, daß fast alle Karzinome bei ihrem Beginn eine entzündliche Infiltration aufweisen, die sich im Bindegewebe abspielt. Der Schluß, daß das Histosporidium carc. bei seinem Befallen der Epithelzelle oder auf dem Wege zu ihr eine solche entzündliche Infiltration hervorruft, dürfte wohl nur zu naheliegend sein.

Wenn ich nun auf die uns am meisten interessierenden Fragen auf die Entstehung der Differenzierung der Gewebszellen, das Wachstum der Geschwulst und die Entstehung der Metastasen eingehe, so möchte ich zur Erklärung der ganzen Art des Vorkommens und der Wirkung des Histosporidium carc. in gleicher Weise wie zu der Erklärung der Krebsgeschwulst von vornherein nochmals betonen, daß das Histosporidium carc. in seiner Lebensweise und seiner Entwicklung völlig an das von ihm aufgesuchte und befallene Gewebe (Epithelgewebe) gebunden ist. Außerhalb dieses Gewebes oder außerhalb des aus diesem Gewebe hervorgegangenen Gewebes (Krebsgeschwulst) scheint eine Lebensweise unseres Parasiten unmöglich.

Das Histosporidium carc. kann also an allen denjenigen Stellen den Körper befallen, wo Epithelgewebe vorhanden ist. An die Art dieses Gewebes scheint das Histosporidium carc. ebenso in seiner Lebensweise, seiner Wirkung und seiner Vermehrung gebunden zu sein, wie wir das von einer Anzahl Gewebsparasiten, die in bestimmten Gewebsarten bei Fischen, Reptilien, Bryozoen u. a. vorkommen, gleichfalls wissen, denn wir wissen, daß eine Anzahl einzelliger, tierischer Gewebsparasiten nur für bestimmte, spezielle

Gewebsarten im tierischen Körper angepaßt sind, in ihnen leben und ihre Wirtszellen zur Wucherung bringen (vergl. vorher).

Ja, diese Tatsache ist um so auffälliger, als einzelne tierische Parasiten, sei es, daß sie sich nun als Schmarotzer oder als Erreger von Krankheiten in bestimmten Gewebsarten aufhalten, bisweilen erst einen weiten Weg innerhalb des Körpers zurücklegen müssen, um diese für ihre Lebensweise allein geeignete Gewebsart befallen zu können.

Wir sehen demnach, daß der Aufenthalt des Gewebsparasiten direkt an das von ihm befallene Gewebe gebunden ist und daß er außerhalb des Zusammenhanges dieses Gewebes (Epithelgewebes) nicht existieren kann; niemals kann daher der Gewebsparasit der bösartigen Epithelgeschwülste in dem Blute seines Wirtes ein selbständiges Dasein führen, und ebensowenig an irgend einer anderen Stelle des Körpers, falls er dahin verschleppt werden sollte, sich etwa eine selbständige Existenz gründen, d. h. niemals irgend welche Wucherungen an irgend einer anderen Stelle des Körpers hervorrufen, denn das Histosporidium carc. ist ein echter Gewebsparasit für das speziell für ihn angepaßte Gewebe, d. h. für das Epithelgewebe. Ich scheide daher streng einen Gewebsparasiten der bösartigen Epithelgeschwulst (Karzinom) und der bösartigen Bindesubstanzgeschwulst (Sarkom); und wenn Paltauf sagt, ich wäre die höchst wichtige Erörterung schuldig geblieben, ob ich einen Gewebsparasiten annehme oder viele, so verweise ich ihn auf die auf Seite 162 meiner Abhandlung ausdrücklich hervogehobene Bemerkung, daß ich nur zweierlei Gewebsparasiten anerkenne, die Gewebsparasiten der Epithelgeschwulst (d. h. der Krebsgeschwulst) und die Gewebsparasiten der Bindesubstanz, d. h. des Sarkoms.

Um nun auf die Entstehung der Geschwulst zu kommen, so gibt uns die Lebensweise des Parasiten die Aufklärung für die Differenzierung der Epithelzellen, in gleicher Weise wie für das Wachstum der Geschwulst.

Es ist eine durch eine große Reihe von in der gesamten Bakteriologie sowohl als in der pathologischen Anatomie erwiesenen Tatsachen vertretene Anschauung, daß der tierische und menschliche Körper durch alle möglichen Mittel gegen das Eindringen irgend welcher Fremdkörper eine Abwehr erstrebt. Die Lehre von der Antitoxinbildung, die plagozytäre Eigenschaft der Leukozyten bedeuten nichts anderes als einen Kampf des tierischen Körpers gegen Eindringlinge. Je nach der Art und Beschaffenheit von Eindringlingen in unser Gewebe richtet sich auch die verschiedene Art des Kampfes,

den die Zellen des tierischen Körpers gegen die eingedrungenen Fremdkörper, seien sie mikroparasitärer Natur, seien sie nicht mikroparasitärer Natur, führen. Von besonderem Interesse für uns dürfte derjenige Kampf des Körpers sein, der bei hauptsächlich lokaler Wirkung von Eindringlingen gegen dieselben geführt wird. Aber auch bei diesem lokalen Kampfe, wenn ich so sagen darf, der Körperzellen gegen Fremdlinge ist die Art des Kampfes je nach dem Einfall und dem Charakter der Angreifer ein sehr verschiedener. So sehen wir, wie nach Injektion von Hefezellen, was schon der Botniker Ribbert, ferner Busse, Hackenberg, besonders auch Sternberg u. a. mitgeteilt haben, und was ich auch bestätigen kann, daß um solche Hefezellen eine Massenansammlung von Leukozyten und roten Blutkörperchen, ferner auch von Epithelien selbst stattfindet, und daß durch ihre Vermehrung und Vergrößerung die Hefezellen völlig eingeschlossen und, sei es durch anatomische Verhältnisse, sei es durch funktionelle Hilfe, zum Untergang gebracht werden.

In einer anderen Weise versuchen die Körperzelllen gegen die befallenen Bakterien (R. Koch, Entstehung der Tuberkulose) vorzugehen, indem sie zunächst die Bazillen gleichfalls wie einen Fremdkörper umgeben. Durch Vermehrung der Bindegewebszellen und Endothelien entsteht so ein Wall um die Bazillen; alle möglichen Zellbildungen des Körpers werden bei diesem Kampfe des Gewebes gegen die Bazillen hervorgerufen. Diese Zellbildungen würden wohl in einer immer weiteren Entwicklung fortfahren, bis vielleicht ein Zugrundegehen der Bazillen (Narbengewebe etc.) eingetreten ist, wenn nicht ein anderer Umstand hinzukommt, der überhaupt bei der Lebensweise der Bakterien eine große, vielleicht die größte Rolle spielt, u. zw. die Toxinbildung der Bakterien.

Die Bakterien erzeugen kekanntlich durch ihren Stoffwechsel Gifte, die besonders schädlich sowohl bei ihrer lokalen Wirkung als auch für den ganzen tierischen Körper, den sie befallen haben, sind. Durch die Bildung des Toxins wird das Wachstum wie die Energie der Vermehrung, Vergrößerung etc. der Gewebszellen derartig geschwächt, daß es zu einem Stillstand in deren Tätigkeit kommt und in den meisten Fällen die Tuberkelbazillen die Sieger des Kampfplatzes bleiben. Ist der Körper sehr kräftig und wird der Kampf, den seine Zellen gegen die Bazillen führen, durch besondere Lebensweise (Ernährung) ein für den Körper günstiger, so werden die Bazillen vernichtet und es erfolgt die Heilung. Es bedarf wohl keiner weiteren Erklärung, daß ein solcher Kampf, den die Zellen des menschlichen Körpers gegen die Bakterien oder andere Fremdkörper führen, zu-

nächst durch den Reiz, den die letzteren auf das von ihnen befallene Gewebe ausüben, hervorgerufen wird.

Nun hat man von pathologischer Seite in wohl nicht genügender Kenntnis die Bakteriologie und Protozoenkunde von demselben Standpunkte aus betrachtet, hat ihre Vertreter, wenn ich so sagen darf, in einen Topf getan und gemeint, daß, wenn die Geschwülste durch Parasiten hervorgerufen würden, es doch unverständlich wäre, daß die letzteren einen anderen Bau aufwiesen, als die durch Bakterien erzeugten infektiösen Granulome.

Woraus die Vertreter der antiparasitären Aetiologie der bösartigen Geschwülste schließen können, daß die Protozoen derartige Toxine wie die Bakterien bilden, wird freilich nicht angegeben!

Denn wir kennen bisher im allgemeinen nicht eine derartige Bildung von Toxinen durch Protozoen, wie sie die Bakterien besitzen: und ist es schon an und für sich eine Unmöglichkeit, die Wirkung eines Bakteriums mit dem eines Sporozoon zu vergleichen und die Vertreter der Bakteriologie und Protozoenkunde in völlig ungenügender Kenntnis als gleichartig in ihrer Wirkung zu betrachten, so dürfte durch die Toxinbildung der Bakterien an sich noch ein besonderer Unterschied zwischen Bakterien und Protozoen bestehen. Paltauf freilich sagt, „ich legte mir durch mehr oder weniger unbewiesene Annahmen die Verhältnisse zurecht, wenn ich sagte, die Protozoen bildeten keine Toxine; denn bei den Blutparasiten hätte man natürliche und künstliche Immunität kennen gelernt," mir ist freilich weder eine natürliche noch künstliche Immunität bei Blutparasiten bekannt; denn aus zufälligen Experimenten (wenn eine Anzahl Individuen ohne Mosquitonetze schliefen, erkrankten sämtlich an Malaria, während die mit Mosquitonetze Versehenen nicht von Anopheles gestochen wurden) wissen wir (es ist dies auch aus vielen Versuchen neuerdings hervorgegangen), daß alle diejenigen, die sich in ein Malariagebiet begeben haben und die den Stichen von Anopheles ausgesetzt waren, ausnahmslos Malaria acquirierten, so daß von einer natürlichen Immunität gegen die Malaria keine Rede sein kann. Und gegen die Annahme einer künstlichen Immunität der Malaria, wie sie bei Kindern an der ostafrikanischen Küste beobachtet sein soll, haben sich sehr namhafte Malariaforscher ausdrücklich ausgesprochen. Auch würden sich, wenn es eine künstliche Immunität gäbe, die Malariaanfälle nicht immer und so häufig wiederholen. Wenn ich demnach sage, daß wir bisher ein Toxin, das in gleicher Weise bei den Sporozoen auftreten soll, wie bei den Bakterien noch nicht kennen und nach allen unseren bisherigen Erfahrungen auch nicht annehmen, Paltauf jedoch das Gegenteil be-

hauptet, so ist mir gerade Paltauf den Beweis schuldig geblieben. (Daß die Sporozoen durch ihre Entwicklung, Ernährung und Stoffwechsel einen verderblichen Einfluß auf den Wirt ausüben, ist wohl als selbstverständlich anzunehmen, nur darf man diesen verderblichen Einfluß der Sporozoen mit der Toxinbildung der Bakterien nicht vergleichen!)

Unter Berücksichtigung dieses sehr wichtigen Moments dürfte sich der Prozeß der Entstehung der Krebsgeschwulst in folgender Weise abspielen:

Das Histosporidium carcinomatosum dringt in die Epithelzellen ein; bei seinem Eindringen in die Zelle ruft es zunächst eine entzündliche Proliferation im Bindegewebe hervor. Durch den Reiz, den das Histosporidium auf die Epithelzelle ausübt, wird nun ein Kampf des Körpers gegen den Parasiten hervorrufen; die den oder die Parasiten enthaltenden Epithelzellen, sowie die Zellen in der nächsten Umgebung beginnen (nach analog bekannten Tatsachen) sich zu vergrößern und zu vermehren. Bei dieser Vergrößerung und Vermehrung geht auch eine Zunahme und Wachstum der Kerne vor sich, die in größerer und kleinerer Anzahl den Parasiten umgeben. Niemals dringt jedoch der Zellparasit in den Zellkern ein. Hand in Hand mit einer Größenzunahme und Vermehrung der Epithelzellen geht nun ihre Differenzierung vor sich, um den Parasiten derjenigen Lebensbedingungen, unter denen er sich der normalen Epithelzelle angepaßt hat, zu entäußern und ihn auf diese Weise zu bekämpfen!

Auf diese Differenzierung der Geschwulstzellen von den normalen Epithelzellen (so das allmähliche Aufhören der physiologischen Funktionen, ihre Vergrößerung, Kernvermehrung, fortlaufende Veränderung des Mitosencharakters, selbständige Bewegungen, ihre phagozytären Eigenschaften) hat besonders v. Hansemann hingewiesen und ihr den Namen „Anaplasie“ gegeben, während Bennecke sie als „Kataplasie“ bezeichnete. Diese allmählichen Differenzierungen der Tumorzellen von normalen Gewebszellen bedeuten weder ein Rückwärtsgehen in der Entwicklung („Anaplasie“ v. Hansemann), noch eine Fortsetzung der „prosoplastischen“ Entwicklung (Bennecke), noch endlich ein degeneratives Wachstum des Epithels (Borst), sondern sie treten wohl deswegen bei den Körperzellen im entstehenden Tumor allmählich auf, weil dieselben den Parasiten eine möglichst schlechte Existenzbednigung zu schaffen und sie auf diese Weise zu bekämpfen bestrebt sind. Von besonderer Bedeutung dürfte hiebei auch das allmähliche Aufhören der normalen Funktion der Epithelzellen sein.

Da nun diese Differenzierung der Gewebszellen ebenso wie ihr Wachstum keine Toxinwirkung der tierischen Parasiten hemmt, und die Energie der Wucherung nicht durch chemische Stoffe gestört wird, so findet auch kein Stillstand in dieser Tätigkeit der Epithelzellen, die sich allmählich so zu den Geschwulstzellen differenziert haben, statt.

Das Histosporidium carcinomatosum hält sich hiebei stets innerhalb des wachsenden Gewebes (Geschwulst) auf, was ja natürlich ist, da es keine Bewegungsfähigkeit innerhalb des Gewebes besitzt. Es muß daher auch stets der Reiz von dem Gewebe, in welchem sich der Parasit befindet, ausgehen, woraus in klarster Form das Wachsen der Krebsgeschwulst aus sich heraus hervorgeht. Da nun der Parasit zum größten Teil in der Zelle selbst (in der Form der Zellinfektion) vorkommt, und er einer speziellen Gewebszellart (Epithel) angepaßt ist, so muß eben aus dem ferneren Wachstum der Geschwulst geschlossen werden, daß die Epithelien trotz ihrer mannigfachen Differenzierung (Aufhören ihrer physiologischen Funktion, Vergrößerung, Kernvermehrung etc., „Kataplasie" Bennecke, „Anaplasie" v. Hansemann) dieser Parasiten nicht Herr zu werden vermögen. Ja selbst eine Toxinbildung von Seite der Wirtszellen zum Schutze gegen die Parasiten (dieselbe ist freilich noch nicht sicher nachgewiesen) vermag nicht den Parasiten in ihrer Kraft gegen den menschlichen Körper etwas zu schaden. Auch die zwischen den veränderten Epithelzellen (Geschwulstzellen) vorkommenden Parasiten werden von den Zellen umschlossen; besonders durch ihre Kerne (Demonstration). Da aber alle diese Mittel im Kampfe der Wirtszellen gegen die Parasiten sich als machtlos erweisen und die Wirkung, die die Parasiten besonders innerhalb der Wirtszelle auf dieselbe ausüben, fortbestehen bleibt und vielleicht sowohl bei der multiplikativen Fortpflanzung, als durch Sporenbildung eine noch größere wird, und da, in Kontrast zu den Bakterien, keine Toxinwirkung des Zellparasiten selbst die Kraft und Energie der Wirtszellen lähmt, so wachsen letztere immer weiter, schrankenlos, irregulär, getrieben von dem Reiz des in ihnen wohnenden Parasiten, so daß dieses schrankenlose, unaufhaltsam von der immer fortbestehenden Wirkung der sich vermehrenden Parasiten angeregte Wachstum des Gewebes die Geschwulst größer und größer macht und schließlich dem eigenen Körper zum Verderben gereicht. Die Kraft, fortzuwachsen und auf den ständigen Reiz der Parasiten durch eine neue und schließlich ziellose Wucherung zu erwidern, erhält das befallene Epithelgewebe stets auf Kosten des übrigen

Körpers, wodurch allmähliche Inanition und Kachexie bis zum gänzlichen Erlöschen der Lebenskraft des Menschen eintritt.

Ich habe bereits hervorgehoben, daß das Histosp. carc. sich innerhalb des wachsenden Gewebes (Geschwulst) aufhält. Es ist daher völlig verständlich, was Ribbert in einwandsfreier Weise bereits erwiesen hat, daß die Krebsgeschwulst aus sich selbst herauswächst; demnach findet auch ein Uebergreifen eines Gewebes auf ein anderes im allgemeinen nicht statt, denn der Zellparasit, der stets inerhalb des Gewebes bleibt, da er keine freie Bewegung kennt, reizt doch nur die in seiner Umgebung befindlichen Zellen, d. h. die Geschwulstzellen selbst zu einer Wucherung an. Es ist mir daher unerklärlich, wenn jemand sich darüber wundert, weshalb beim Krebs der Cardia oder Vaginalportion nur das Plattenepithel befallen wird, während das räumlich zunächst angrenzende Zylinderepithel nicht erkrankt. Ribbert hat in so anschaulicher und einwandfreier Weise nachgewiesen, daß die Krebsgeschwulst aus sich herauswächst, d. h. daß eine Erkrankung des Nachbargewebes überhaupt nicht statthat, und diese Tatsache entspricht derartig der hier dargestellten parasitären Aetiologie, daß ich nur annehmen kann, daß solche Autoren Bakterien- und Protozoeninfektion für dasselbe halten. Denn ich habe in meiner Abhandlung bereits nachgewiesen, daß gerade das Herauswachsen des Tumors aus sich selbst, abgesehen von allen tatsächlichen Befunden, ein Beweis dafür ist, daß dieses Herauswachsen des Tumors aus sich selbst durch einen tierischen Parasiten bedingt sein muß; denn der tierische Parasit ist innerhalb des Gewebes im allgemeinen ohne Bewegung; er bleibt also immer innerhalb des von ihm befallenen Gewebes und treibt immer nur dieses zu einer Wucherung an.

Um zu zeigen, wie merkwürdig selbst Paltauf diese so leicht erklärlichen Tatsachen aufgefaßt, möchte ich hier seine eigenen Worte anführen. Paltauf sagt: „Nach Feinberg erklärt sich die Metastasenbildung durch Zellen des primären Tumors gerade aus der Anpassung der Zellparasiten an die bestimmte Gewebsart. Nun die Leber ist ein Organ, welches primär an Krebs erkrankt, wobei sich gleichzeitig auch sekundäre Tumoren entwickeln; diese Metastasen verhalten sich ebenso wie Metastasen eines Mammakarzinoms, sie wachsen aus sich, verdrängen und komprimieren anliegendes Lebergewebe, man sieht auch hier keine weitere Infektion von Leberzellen, d. s. Entwicklung neuer Geschwülste; es ist ja bei der Annahme eines Parasiten

unverständlich, wieso hier, wo der Parasit an die Leberzelle angepaßt ist, mit krebsigen Leberzellen verschleppt worden ist, eine Infektion und Wucherung der anliegenden Leberzellen ausbleibt!“

Paltauf bringt hier zwei völlig verschiedene Dinge zusammen. Denn ich habe behauptet: 1. daß der Gewebsparasit der Krebsgeschwulst stets an das Epithelgewebe gebunden ist, d. h. *überall da auftreten kann, wo Epithelgewebe vorhanden ist oder war*, und dieser Gewebsart d. h. dem Epithelgewebe sich anpaßt; 2. daß der *Parasit innerhalb des einmal von ihm befallenen Epithelgewebes, sei es in der Haut, sei es in der Drüse, sei es in der Schleimhaut*, bleibt, und stets *infolge seiner Bewegungslosigkeit* nur die einmal befallenen Zellen (entweder Zylinderepithelien oder Plattenepithelien), innerhalb deren er sich befindet, zu einem Kampf d. h. zu einer Wucherung reizt. Wie sollte daher plötzlich eine neue Infektion (!) der Leber entstehen? Denn auch hier bewirkt doch der Parasit, daß nur die einmal befallenen Leberzellen unaufhörlich sich vermehren!

Diese wohl sehr auf der Hand liegende Annahme gibt uns auch eine *völlige und aufklärende Ursache für das Entstehen der Metastasen*. Denn eine Metastase ist ja nichts anderes als ein Weiterwachsen, d. h. also ein Herauswachsen der Krebsgeschwulst selbst auch nach Abtrennung ihrer einzelnen Zellen; *der Gewebsparasit der Krebsgeschwulst bleibt nämlich innerhalb der Geschwulst*, d. h. *innerhalb ihres Parenchyms* bezw. *Epithelzellen*. Ebensowenig, wie daher eine Wucherung in der Umgebung der Krebsgeschwulst des primär entstandenen Tumors erfolgt, kann sich daher eine Wucherung an einer anderen Stelle, wohin die Krebszellen verschleppt werden, einstellen. Die an einen anderen Ort (anderes Organ) verschleppten Geschwulstzellen, die nun infolge der Veränderung der Krebszellen (Anaplasie v. *Hansemann*, Kataplasie *Bennecke*) eine erhöhte Lebenskraft und eine größere Selbständigkeit besitzen, würden trotz dieser Selbständigkeit an anderen Körperstellen, wohin sie hauptsächlich durch den Lymphstrom verschleppt sind, zugrunde gehen, wenn nicht der mit ihnen verschleppte und innerhalb ihrer Zellen (wie ihres Parenchyms) gelegene Parasit sie weiter zu einem Kampf und zur schrankenlosen Wucherung anregen würde, die ebenso wie in der Primärgeschwulst sich auch hier als vergeblich erweist. So vermehren sich denn auch die losgelösten und verschleppten Geschwulstzellen an anderen Stellen und erzeugen durch

ständiges Wachstum wieder Tumoren, die eigentlich nichts als ein weiteres Wachstum des ursprünglichen Tumors darstellen. Da solche Körpergewebe, in denen eine neue Krebsgeschwulst auf diese Weise entsteht, noch verhältnismäßig ungeschwächt sind, so suchen sie vor den verschleppten Geschwulstzellen, die den Zellparasiten enthalten und ihnen daher gefährlich werden, noch ihr eigenes Gewebe durch einen Wall von Bindegewebe, Leukozyten etc. zu schützen. Aber die Wirkung, die dieser unbesiegbare Parasit des Epithelgewebes des Menschen (und des aus diesem hervorgegangenen Gewebes, der Krebsgeschwulst) ununterbrochen auf seine Wirtszellen ausübt, vermag auch diese Abwehr zu entkräften und so drängen unaufhaltsam die Geschwulstmassen vor. In einer richtig erkannten Voraussetzung hat v. Hansemann an einer Stelle über die Metastasenbildung bemerkt, daß es anzunehmen wäre, daß erst eine Anzahl Geschwulstzellen an der für die Metastasen geeigneten Körperstelle wohl zugrunde gehen, bis die Geschwulst entsteht. Diese verschleppten Geschwulstzellen gehen sicherlich an solchen anderen Körperstellen so lange zugrunde, bis eine von ihnen den in ihr enthaltenen Parasiten mitverschleppt hat, der dann wohl die weitere Wucherung hervorruft.

Es ist daher nach dieser ganzen Schilderung klar, daß der Gewebsparasit der bösartigen Epithelgeschwulst, d. h. der Krebsgeschwulst, sich stets innerhalb des von ihm befallenen Gewebes aufhält, sei es, daß er das Plattenepithel der Lippe oder das der Cardia oder das der Vaginalportion befällt, oder daß er das Zylinderepithel des Magens, des Darms etc. angreift; in jedem Falle sucht dasjenige Epithel, das der Parasit befallen hat, ihn zu bekämpfen, so daß aus ihm die Geschwulst hervorgeht; denn da der Gewebsparasit, wie ich immer wieder betone, keine Bewegung kennt, d. h. an das von ihm befallene Gewebe gebunden ist und daher stets ein Wachstum der Geschwulst aus diesem ursprünglichen Gewebe heraus hervorgehen muß, so ist es gerade ein vorzüglicher Beweis für die Ursache der Krebsgeschwulst durch einen tierischen Parasiten, daß eben nicht irgend eine Wucherung des angrenzenden Gewebes statt hat. Wenn daher Paltauf trotz dieser Tatsachen den Vergleich mit infektiösen Prozessen, die durch Bakterien hervorgerufen sind, immer wieder hinzuzieht, so bin ich allerdings einem solchen Vergleiche gegenüber machtlos; ich meine daß die Bildung der Metastasen bei bösartigen Geschwülsten, die wohl in der Pathologie der Geschwülste singulär dasteht, jeden überhaupt vor der Möglichkeit eines solchen Vergleiches schützen müßte; denn genau wie die Krebsgeschwulst durch das Herauswachsen des Tumors aus sich selbst infolge des zum ständigen Kampfe reizenden,

in ihm wohnenden, ohne selbständige Bewegung befindlichen tierischen Parasiten entsteht, ist ja auch das Entstehen der Metastasen nur derart zu erklären, daß die von dem Tumor losgelösten Zellen, in welchen der Parasit enthalten ist. auch an anderen Stellen des Gewebes zu einem neuen Kampfe, d. h. ständiger Vermehrung und Wachstum gereizt werden, weil die Wirkung der Parasiten in ihnen fortbestehen bleibt, bis schließlich infolge dieses vergeblichen Kampfes das betreffende Individuum durch allmähliche Inanition zugrunde geht.

An anderer Stelle hat sich übrigens Paltauf in Gegensatz zu den allgemein herrschenden Anschauungen der Pathologen auf dem pathologischen Gebiete gestellt, indem er die Entstehung zahlreicher Dermoide nach Platzen einer Dermoidzyste mit den Metastasen der bösartigen Geschwülste vergleicht, obgleich es eine allgemein anerkannte Tatsache ist, daß dieses Entstehen der Dermoide nach Platzen einer Dermoidzyste eine Art Transplantation (Freund, Borst) darstellt und niemals eine Metastase in der Weise, wie wir sie bei den bösartigen Geschwülsten entstehen sehen.

Wenn man schleßlich noch die Transplantation der Zelltumoren selbst als Einwand gegen meine Behauptungen anführt, so weiß ich wirklich nicht, was ein solcher Einwand eigentlich beweisen soll. Denn daß bei der Transplantation die Geschwulst in dem Falle, daß die in der Geschwulst vorhandenen Parasiten bei der Transplantation lebend geblieben sind, sich gleichfalls zu einer neuen Krebsgeschwulst (welche aber wiederum aus sich herauswächst) entwickelt, ist um so selbstverständlicher, als jeder gutartiger Tumor gleichfalls nach Transplantation weiter zu wachsen, und als ja jedes normales Gewebe, an richtiger Stelle übertragen, in den anderen Körper hineinzuwachsen, d. h. transplantiert selbständig zu wachsen vermag.

Wenn wir demnach sehen, daß die Entstehung einer Krebsgeschwulst durch das Befallenwerden einer Epithelzelle durch einen tierischen Parasiten und durch den infolge dieses Eindringens hervorgerufenen Kampf des Gewebes gegen den Parasiten verursacht wird, so gibt uns auch bei den Plattenepithelkrebsen, d. h. den Hautkrebsen, diese Erklärung einen Aufschluß über die vorhin bereits in ihrem Entstehen beschriebenen sogen. Krebsperlen. Denn die hier befindlichen Parasiten sucht das Epithelgewebe der Haut noch dadurch besonders zu bekämpfen, daß es dieselben mit einer Anzahl Schichten umgibt, und so auf diese Weise eine Einkapselung des Parasiten vornimmt; daß gerade nur in der

Haut und in der mit Pflasterepithel bekleideten Schleimhaut diese Art Einkapselung des Parasiten in dem Kampfe zwischen Parasit und Gewebszelle zu Stande kommt, ist wohl infolge der dem Pflasterepithel besonders innewohnenden Schutzkraft leicht verständlich. Nach dem allmählichen Absterben des Parasiten bieten dann diese eingekapselten Parasiten durch ganze oder teilweise Verhornung, durch Ansammlung von Leukozyten ,Bindegewebszellen, Degenerationsvorgänge etc. einen derartigen Anblick dar, wie ihn die bekannten Krebsperlen darstellen, so daß man in ihnen keine Parasiten vermuten könnte.

Nachdem ich meine Untersuchungen beim Menschen zu Ende geführt hatte, hielt ich es auch für gut, noch die bei Säugetieren in gleicher Weise auftretenden bösartigen Geschwulstformen zu untersuchen. Ich möchte mich hier nicht näher auf die Pathologie der bösartigen Geschwülste der Säugetiere einlassen. Es ist ja bekannt, daß eine Anzahl Säugetiere (Pferde, Schweine, Schafe, Katzen, Ziegen, Ratten, Mäuse u. a.) an Krebsgeschwülsten erkranken u. zw. im allgemeinen an derselben Stelle und in derselben Form, wie der Mensch; daß jedoch einige an sich interessante Unterschiede vorkommen, so das singuläre Vorkommen von Magenkrebs, Lippenkrebs etc., ferner das multiple Auftreten von Krebsgeschwülsten in den Brustdrüsen der Hündin, ferner das Vorkommen primärer Lymphdrüsenkarzinome (?) u. a. soll nur kurz angedeutet werden. Ich bin der Ansicht, daß diese Unterschiede in der Art des Vorkommens bei verschiedenen Tierklassen sich aus der Art des Vorkommens unseres Parasiten außerhalb des tierischen bezw. menschlichen Körpers wird einmal erklären lassen. Herr Professor Regenbogen, Direktor der Klinik für kleinere Haustiere in der tierärztlichen Hochschule zu Berlin, sowie sein Assistent Herr Dr. Reicke, waren so freundlich, mir das geeignete Material zur Verfügung zu stellen; da ich von der Vornahme der Operation auch hier stets zeitig benachrichtigt wurde, so konnte ich gleichfalls stets bei der Operation zugegen sein und die untersuchten Krebsstückchen, es handelte sich um Mammakrebse von Hündinnen, sofort fixieren. Sie gaben genau dieselben Resultate, wie die histologischen Untersuchungen beim menschlichen Krebs. Ja, ich habe Präparate erhalten, (ich habe mir erlaubt, Ihnen hier eins aufzustellen), in welchen der Parasit in seinem ganzen charakteristischen Bau zur Darstellung gelangt ist. Ich habe bei der Ueberschrift meines Themas statt Hund das allgemeine Wort Säugetier gebraucht, weil ja pathologisch das Vorkommen von Krebsgeschwülsten bei einer großen Anzahl Säugetiere festgestellt und anzunehmen ist, daß die gleiche Ursache

uch bei den übrigen Säugetieren (Kaltblütern?) die Krebsgeschwülste hervorruft. Neuerdings ist sogar von L. Pick das Vorkommen des Krebses bei Kaltblütern eruiert worden. Ich möchte noch bemerken, daß ich mich vorläufig jedes Urteiles enthalte, ob das Histosporidium carc. des Menschen und das Histosporidium carc. des Hundes, wie der Parasit anderer Säugetiere (Kaltblüter?) identisch sind. Daß sie einer Familie angehören, ist sowohl bei der Uebereinstimmung ihres Baues, wie ihrer Wirkung ohneweiters ersichtlich. Ich habe übrigens den persönlichen Eindruck, als wenn der Parasit beim Hunde durchschnittlich etwas größer ist als beim Menschen.

Wenn ich zum Schlusse noch einem Einwurf, der von verschiedener Seite und immer wieder gemacht worden ist, hier begegne, daß uns, wenn wir auch die Entstehung einer bösartigen Geschwulst durch einen Parasiten erklären könnten, doch der Aufschluß für die Entstehung von gutartigen Geschwüren fehlt, so ist der Unterschied zwischen einer bösartigen und gutartigen Geschwulst doch ein derartiger, daß es vergeblich wäre, überhaupt einen solchen Vergleich anzustreben; denn, wenn auch die physiologische Zelle nach dem Aufbau des Körpers im allgemeinen sich nicht weiter selbständig vermehrt, so dürfte doch eine derartige, wenn ich so sagen darf, harmlose Vermehrung einzelner Zellarten, die oft nur eine ganz geringe Ausdehnung annimmt, und das im Kontrast hiezu unaufhaltsam, in gänzlicher Unregelmäßigkeit sich verbreitende Wachstum einer bösartigen Geschwulst, die einen so zerstörenden Charakter annimmt und die nicht eher zum Stillstand kommt, als bis der Tod eines Individuums eintritt, für den objektiv Urteilenden einen derartigen Vergleich ausschließen.[13])

Wenn ich nun mit diesen Mitteilungen, die hauptsächlich für die Aetiologie und Histologie der Krebsgeschwülste und ihrer Metastasen in Betracht kommenden Fragen beantwortet zu haben glaube, und glaube, daß dieselben für die ursächliche Entstehung der Krebsgeschwulst durch einen tierischen Gewebsparasiten, den ich Histosporidium carcinomatosum genannt habe, sehr sprechen dürften, so möchte ich ausdrücklich betonen, daß ich zu diesen Resultaten nach langjährigen, mühevollen und ununterbrochenen Studien gekommen bin; ich möchte dies umsomehr hervorheben, als man immer wieder versucht, durch alle möglichen, sehr ober-

---

[13]) Ueber die Ursache der Entstehung der gutartigen Tumoren enthaltech mich zunächst jedes Urteils, wenn ich auch ätiologisch eine nicht iüberschreitbare Grenze zwischen glutartigen und bösartigen Tumoren ziehe.

flächlichen Betrachtungen gegen diese Befunde und ihre Erklärung Stellung zu nehmen. Ich muß hiebei warnend darauf hinweisen, daß es genau so fast allen neuentdeckten Sporozoenzellen ergangen ist, ja selbst den großen Gregarinen und Coccidien; denn die Geschichte dieser Sporozoen lehrt uns, daß es erst der eindrucksvollen und nachdrücklichen Abwehr solcher Angriffe bedurfte, wie sie z. B. von Köllicker bei der Beschreibung der Gregarinen gegen seine Widersacher erhoben worden sind, um tatsächlich die tierische Natur dieser Sporozoen festzustellen.

Ueber die Art und die Gelegenheit der Infektion, wie über das Vorkommen des Histosporidium carc. außerhalb des menschlichen und tierischen Körpers dürften hoffentlich weitere Untersuchungen Aufklärung bringen; vielleicht, daß es auch dann gelingt, durch prophylaktische Maßnahmen der Weiterverbreitung dieser für die Menschheit so furchtbaren Krankheit vorzubeugen.

Literaturverzeichnis:

Auerbach, Königl. preuß. Akad. der Wissensch. Berlin, 1891 — Benecke. Virch. Arch., 161. Bd., 1900. — Borst, Die Lehre von den Geschwülsten. Wiesbaden, 1902. — Bütschli, H. G. Browns Klassen und Ordnungen des Tierreichs. Leipzig und Heidelberg, 1880 bis 1889. — Fromann, Die Zelle. Leipzig, 1900. — Flemming, Zellsubstanz, Kern und Kernteilung. — Foa, Zentralbl. f. Bakt. und Par., 12. Bd., 1892. — Hauser, Virchows Archiv, 38. Bd. — v. Hansemann, D. mikrosk. Diagn. d. bösart. Geschw. Berlin. 1902. — Heidenhain, Festschrift für Kölliker, 1892. — O. Hertwig, Lehrbuch d. Entwicklungsgesch., Jena, 1902. — R. Hertwig, Archiv für mikroskopische Anatomie, 1874. — Kölliker, Zeitschr. f. wiss. Zool., 1. Bd., 1889. — List, Arbeiten a. d. zool. Station zu Neapel, 12. Bd., 3. H., 1897. — Marchand, Dtsch. med. Wochenschr., 39—40. — Obst, Zeitschr. f. wiss. Zool., 66. Bd., 1899. — Paltauf, Wiener klin. Wochenschr., 1903 (Referat). — L. Pick, Berl. klin. Wochenschr., 1903, Nr. 22. — v. Prowazek, Wien. klin. Wochenschr., 1903 (Referat). — Rhumbler, Zeitschr. f. wiss. Zool., 56. Bd., 1893. — Ribbert, Virch. Arch., 135. Bd., 1894, u. 111. Bd., 1895. — Ruffer und Plimmer, Journal of Pathol. and Bact. London, 1893. — Sawtschenko, Zentralbl. f. Bakt. u. Par., 11., 16., 17. 18. Bd. — Schaudinn u. Leyden, Sitzungsber d. kgl. preuß. Akad. d. Wiss., Berlin, 1836, XXXIX. — Schaudinn, Zool. Zentralbl., 6. Bd., 1899. Arbeiten aus dem Reichsgesundheitsamte, 3. H., 1902. — Fr. E. Schulze, Archiv f. mikr. Anat., 1874—1875. — Schwartz, Cohns Beitr. z. Biologie der Pflanzen, 5. Bd., 1887. — Soudakewitsch, Zentralbl. f. Bakt. u. Par., 13. Bd., 1893, Nr. 14—15. — Spirlas, Münchener medizinische Wochenschr., 1903. — Thiersch. Der Epithelialkrebs. Leipzig, 1865. — Virchow, Die krankenhaften Geschwülste. — Waldeyer, Arch. f. mikr. Anat., 22. Bd., 1883. Virch. Arch., 44. Bd., 1868. — Walker u. Ruffer, The Journal of Pathol. and Bact., Oktober 1892. — E. Zacharias, Ueber den Nukleolus. Bot. Zeit., 1885, u. Botan. Zeit., 1883. (Die ausführliche Literaturangabe siehe meine Abhandlung).